

Aus der Klinik für Innere Medizin IV
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. D. Fliser)

**Prädiktive Wertigkeit der Nierenfunktion für die Langzeitprognose
nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von: Patrizia Krauß
geboren am 21.10.1988 in Wertheim

Für meine Familie.

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	<i>Area under Curve</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
FGF-23	<i>Fibroblast growth factor 23</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Homcas	<i>Homburg Cardiac Surgery-Score</i>
HRQoL	<i>Health-related Quality of Life</i>
ITS	Intensivstation
kDa	Kilodalton
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	<i>major adverse cardiovascular events</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
n	<i>number</i> (Anzahl)
NB	Nachbeobachtung
NOMI	nicht-okklusive Mesenterialischämie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OP	Operation
PCT	Procalcitonin
proBNP	Precursorprotein des <i>Brain-natriuretic peptide</i>
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie

RAND-36	<i>Research And Development-36</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RVSP	<i>right ventricular systolic pressure</i>
SF-6/36	<i>Short Form-6/36</i>
V.	Vena
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Deutsche Fassung	1
1.2	Abstract.....	2
2	Einleitung.....	3
2.1	Komplikationen kardiochirurgischer Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine	3
2.2	Präoperative Risikoabschätzung	3
2.2.1	Präoperative Risikoabschätzung anhand der Nierenfunktion.....	3
2.2.2	Präoperative Risikoabschätzung anhand von Risikoscores.....	7
2.3	Beurteilung des längerfristigen Outcomes einer kardialen Operation	8
2.4	Zielsetzung der Studie	11
3	Patienten und Methoden	12
3.1	Studiendesign	12
3.2	Studienpopulation.....	12
3.3	Datenerhebung und Dokumentation des peri- und postoperativen Verlaufs.....	13
3.4	Nachbeobachtung	14
3.5	Fragebogen.....	15
3.5.1	Komplex A.....	15
3.5.2	Komplex B	17
3.5.3	Komplex C.....	18
3.6	Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Studienpopulation.....	21
4.2	Präoperative Ausgangsdaten.....	25
4.2.1	Komorbiditäten	25
4.2.2	Operationsart und intraoperative Parameter	26
4.2.3	Präoperative Laborparameter und Nierenfunktion.....	26
4.2.4	Präoperative Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II	28
4.2.5	Zusammenfassung I.....	28
4.3	Endpunkte der initialen Studie	29
4.3.1	Einfluss von Kreatinin, Cystatin C und eGFR auf die initialen Endpunkte	30

4.3.2	Einfluss von proBNP und FGF-23 auf initiale Endpunkte und Vergleich mit der Risikoeinschätzung durch den EuroSCORE II	32
4.3.3	Zusammenfassung II	33
4.4	Nachbeobachtung	34
4.4.1	Tod	34
4.4.2	Entwicklung der renalen Funktion	36
4.4.3	Kardiovaskuläre und andere Ereignisse	40
4.4.4	Subjektive Einschätzung des Gesundheits- und Versorgungszustandes	41
4.4.5	NYHA-Stadium	44
4.5	Signifikante Risikofaktoren für das langfristige Outcome	45
4.5.1	Tod	45
4.5.2	Versorgungszustand	47
4.5.3	Subjektiver Gesundheitszustand	49
4.5.4	Weitere Endpunkte	51
4.5.5	Zwischenbilanz	53
4.5.6	EuroScore II und Homcas-Score.....	55
4.5.7	ROC-Analyse.....	56
4.5.8	Zusammenfassung III	60
5	Diskussion.....	61
5.1	Patientenkollektiv.....	62
5.2	Tod und kardiovaskuläre Ereignisse in der Nachbeobachtungszeit.....	64
5.3	Renale Funktion	66
5.4	Versorgungszustand, Gesundheitszustand und kardiale Leistungsfähigkeit	68
5.5	Langfristige Prognose durch präoperative Scores?.....	71
5.6	Limitationen.....	73
5.7	Ausblick.....	74
6	Literaturverzeichnis.....	75
7	Tabellenverzeichnis.....	85
8	Abbildungsverzeichnis	86
9	Publikation	87
10	Dank.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11	Curriculum vitae	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Fassung

Die Abschätzung des Risikos für postoperative Komplikationen oder das Mortalitätsrisiko erfolgt bei großen operativen Eingriffen häufig mithilfe von Scores. Bei kardiochirurgischen Eingriffen ist dieses Risiko aufgrund der Schwere der Operationen, insbesondere unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, sehr hoch. Im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung wird daher im klinischen Alltag in Deutschland bei allen Patienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff der EuroSCORE berechnet, welcher die 30-Tages-Mortalität und qualitativ das Risiko anderer Komplikationen widerspiegelt. Die langfristigen Folgen eines kardiochirurgischen Eingriffs auf den Gesundheits- und Versorgungszustand spielen bei der präoperativen Risiko-Nutzen-Abwägung bislang keine Rolle.

Ziel der vorliegenden Studie soll die Identifizierung geeigneter präoperativer Parameter sein, welche insbesondere zur präoperativen Einschätzung der langfristigen *all-cause*-Mortalität und der Lebensqualität dienen sollen. Hierzu konnten im Rahmen eines strukturierten Telefoninterviews Daten von 764 der 865 Patienten, welche im Zeitraum von Februar 2010 bis März 2011 in der Klinik für Thorax- und Herzgefäß-Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes im Zuge einer prospektiven Beobachtungsstudie elektiv am Herzen operiert wurden, erfasst werden. Die mittlere postoperative Beobachtungsdauer betrug 817 Tage; 68 Patienten waren nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben. Als unabhängige Risikofaktoren für die längerfristige *all-cause*-Mortalität erwiesen sich Cystatin C und das Patientenalter. Auch der EuroSCORE und der in Homburg entwickelte Homcas-Score waren hierfür prädiktiv. Die präoperative Nierenfunktion war der entscheidende Risikofaktor für den renalen Funktionsverlust oder die Dialysepflicht in der Nachbeobachtungsphase. Für die Abschätzung des langfristigen Versorgungszustandes erwiesen sich das Alter und der Homcas-Score als besonders prädiktiv. Dagegen zeigten sich die Art der Operation oder das eigentliche Grundleiden als hierfür nicht bedeutsam.

Der präoperative Gesundheitsstatus sowie einzelne Organfunktionen, insbesondere die renale Funktion, scheinen von außerordentlicher Bedeutung für das längerfristige Outcome bzw. den Gesundheits- und Versorgungszustand von Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff zu sein. Sollten diese vielversprechenden Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden, könnte durch die verstärkte Einbeziehung dieser Faktoren in die Risikokalkulation der längerfristige postoperative Gesundheits- und Versorgungszustand nach einer elektiven Herz-Thorax-Operation verbessert werden.

1.2 Abstract

Prognostic value of the renal function for the prediction of long-term outcome after elective cardiac surgery

Score systems are frequently used to estimate the risk of postsurgical complications and mortality in large surgical procedures. Because of the severity of intervention in cardiac surgery this risk is particularly high, especially when using the heart-lung machine. In line with a risk-benefit assessment before cardiovascular surgery, it is therefore common use in Germany to calculate the EuroSCORE, which reflects the 30-day-mortality and the risk of other complications. Long-term effects of cardiothoracic surgery on medical condition and level of self-sufficiency have not been an issue in preoperative risk-benefit assessment yet.

Aim of the present study was the identification of appropriate presurgical parameters, especially for the presurgical evaluation of long-term all-cause-mortality and quality of life.

For this purpose, data of 764 of the 865 patients, who had undergone elective cardiothoracic surgery between February 2010 and March 2011 in the clinic for thorax- and cardiovascular surgery at the university medical centre Saarland, could be collected in the context of a structured telephone interview.

The average observation period was 817 days; 68 patients died after being discharged from hospital. Cystatin C and the patient's age could be identified as independent risk factors for all-cause-mortality. Other predictive factors were the EuroSCORE and the Homcas-Score, which had been developed in Homburg.

The preoperative renal function was the determining risk factor leading to renal loss of function and the need for dialysis during the observation period.

Age as well as the Homcas-Score are considered as being particularly predictive for the estimation of the long-term level of self-sufficiency.

However, type of surgery and actual underlying disease were not significant.

To summarize, it is to say that the preoperative health state and particular organic functions, especially the renal function, seem to be of extraordinary importance for the long-term outcome respectively the health and self-care state of patients after cardiosurgery. If these promising results could be confirmed in further studies, long-term postsurgical health condition and level of supply could be improved by increased integration of these factors in the risk assessment after elective thoracic and cardiovascular surgery.

2 Einleitung

2.1 Komplikationen kardiochirurgischer Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

Kardiochirurgische Eingriffe bergen neben dem Risiko schwerwiegender perioperativer Komplikationen auch die Gefahr eines langfristig nachteiligen Outcomes. Zu den häufigsten unmittelbar postoperativen Komplikationen zählen insbesondere das akute Nierenversagen und die Mesenterialischämie [1,2]. Langfristig kommt es bei Risikopatienten nach einer Herz-Thorax-Operation gehäuft zu kardiovaskulären Ereignissen [3] und zu einer erhöhten Mortalitätsrate [4,5].

Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) steigt die Gefahr unmittelbar postoperativer negativer Ereignisse noch, da die extrakorporale Zirkulation im Körper oxidativen Stress erzeugt [6] und zu einer Immunreaktion führt [7]. Diese wird in erster Linie durch den mechanischen Stress ausgelöst, welcher beim Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche entsteht. Infolgedessen kann es zu Gerinnungsstörungen und Organschäden vor allem an Niere, Lunge, Herz oder Gehirn kommen [8,9]. Auf den langfristigen Gesundheits- und Versorgungszustand der Überlebenden hat der Einsatz der HLM laut aktueller Studienlage hingegen keinen Einfluss [10–12].

2.2 Präoperative Risikoabschätzung

Um Risikopatienten besser zu erkennen und zu behandeln, wurden zahlreiche Studien zur Identifikation von präoperativen Risikoparametern durchgeführt und Scores zur Risikoabschätzung entwickelt. Besonders die präoperative Nierenfunktion wurde als aussagekräftiger Prognoseparameter für das Outcome einer kardiochirurgischen Operation erkannt.

2.2.1 Präoperative Risikoabschätzung anhand der Nierenfunktion

Eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion gilt als Risikofaktor zum einen für ein negatives kurzfristiges Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen [13–15], zum anderen auch für eine erhöhte langfristige Mortalitätsrate [16–19]. Des Weiteren erhöht sie das langfristige Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [17] wie Herzinfarkt [20], Herzinsuffizienz [21] und Schlaganfall [22].

Außerdem steigt das Risiko für ein unmittelbar postoperatives akutes Nierenversagen (ANV) [2], welches wiederum zu einer Erhöhung der perioperativen sowie der langfristigen Mortalität führt [4,5,23,24].

Zur Messung der Nierenfunktion stehen verschiedene Laborparameter und Berechnungsformeln zur Verfügung, welche in den nachfolgenden Kapiteln näher erläutert werden.

2.2.1.1 Kreatinin und Cystatin C

Am häufigsten wird in der klinischen Praxis der Kreatininwert zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen. Kreatinin entsteht beim Abbau von Kreatininphosphat in Muskelgewebe und ist daher stark von Muskelmasse, Alter, Geschlecht, Ernährung und körperlicher Aktivität abhängig. Aus diesem Grund fließen in die auf Kreatinin basierende Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) auch Alter, Geschlecht, Rasse und Body-Mass-Index (BMI) mit ein. Kreatinin wird größtenteils glomerulär frei filtriert, während ein geringer Teil im proximalen Tubulus sezerniert wird. Dies führt zu einer Ungenauigkeit bei der GFR-Schätzung. Die Normwerte für Kreatinin im Serum liegen bei <1,1 mg/dl bei Männern und <0,9 mg/dl bei Frauen. Kreatinin im Serum steigt erst bei einer Einschränkung der GFR unter 50% deutlich an (sog. Kreatinin-blinder Bereich bei 40-80 ml/min) und ist somit nicht zum Nachweis von Nierenschäden im Frühstadium geeignet [25].

Eine genauere Bestimmung der GFR ist mit der endogenen Kreatinin-Clearance möglich, basierend auf der Kreatininkonzentration in Serum und Urin sowie dem Harnzeitvolumen (24h-Sammelurin):

$$\text{Kreatinin – Clearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{\text{Kreatinin}_{\text{Urin}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) * \text{Harnzeitvolumen} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right)}{\text{Kreatinin}_{\text{Serum}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

Ein im klinischen Alltag noch nicht flächendeckend etablierter, aber viel versprechender Nierenfunktionsparameter ist Cystatin C, ein endogener Cysteinprotease-Inhibitor mit einer molekularen Masse von 13 Kilodalton (kDa), welcher von allen kernhaltigen Zellen des Körpers in konstanter Menge produziert wird [26]. Er wird glomerulär filtriert und tubulär vollständig rückresorbiert und abgebaut. Der Normwert liegt bei Männern und Frauen gleichermaßen bei <1,1 mg/l.

Cystatin C ist in deutlich geringerem Maße von Alter, Geschlecht oder körperlicher Gesundheit abhängig als Kreatinin [27–29] und bleibt bei Entzündungen konstant [30]. Es wurden aber Veränderungen des Cystatin C bei thyroidaler Dysfunktion [31] und Behandlung mit Corticosteroiden [32] gemessen. Außerdem kommt es bei einer Erhöhung der Zellzahl zu einem Anstieg von Cystatin C. Daher führen eine Schwangerschaft oder Tumore zu hohen Werten und somit zu einer Unterschätzung der tatsächlichen renalen Funktion [33,34].

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass ein hoher Cystatin C-Wert einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität darstellt [35,36]; in besonders hohem Maße bei älteren Patienten [37], Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) [38], chronischer Niereninsuffizienz [39] oder akutem Koronarsyndrom [40].

Studien kommen zum Teil zu diskrepanten Ergebnissen bei der Frage, ob Kreatinin oder Cystatin C zur Berechnung der GFR besser geeignet ist [41]. Das gleichzeitige Einfließen beider Parameter in die Berechnung liefert möglicherweise das genaueste Ergebnis [42] und verbessert die Vorhersagekraft für die *all-cause*-Mortalität, d.h. für die Sterblichkeit aus jeglichen Gründen, sowie für die terminale Niereninsuffizienz [43,44].

2.2.1.2 Berechnung der GFR und K/DOQI-Stadieneinteilung

Die glomeruläre Filtrationsrate bezeichnet das pro Zeiteinheit von den Nierenglomeruli filtrierte Volumen und dient somit als wichtiges Maß für die Nierenfunktion.

Zur einfachen Abschätzung der GFR steht schon seit 1976 die Cockcroft-Gault-Formel zur Verfügung, welche die glomeruläre Filtrationsrate anhand des Serum-Kreatininwertes unter Berücksichtigung von Alter, Körpergewicht und Geschlecht näherungsweise berechnet [45]:

$$\text{GFR} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Körpergewicht}}{72 * \text{Kreatinin(Serum)}} \quad [*0,85 \text{ wenn weiblich}]$$

1999 wurde durch die *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group* eine neue Formel vorgestellt, die eine genauere Berechnung der GFR ermöglicht. Hier fließen neben Kreatinin, Alter und Geschlecht auch die Hautfarbe sowie die Werte von Albumin und Harnstoff ein. In der vereinfachten MDRD-Formel werden Albumin und Harnstoff nicht berücksichtigt [46]:

$$\text{GFR} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} / 1.73\text{m}^2 \right) = 186 * \text{Kreatinin(Serum)}^{-1,154} * \text{Alter}^{-0,203}$$

[*0,742 wenn weiblich]

Da die MDRD-Formel bei hohen Werten (>60ml/min/1,73m²) nicht präzise ist und auch für die GFR-Bestimmung bei Kindern nicht geeignet ist, wurde sie in den darauf folgenden Jahren durch Levey et al. weiterentwickelt und 2009 mit der *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*-Formel (CKD-EPI) eine verbesserte Version publiziert [47]. Diese wurde 2012 unter Berücksichtigung von Cystatin C erweitert [42]. Tabelle 1 wurde übernommen aus „*Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C*“ von Inker et al. (2012).

Tabelle 1: GFR-Berechnung nach CKD-EPI

Übernommen aus: „*Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C*“ von Inker et al. (2012)

Basis of Equation and Sex	Serum Creatinine† mg/dl	Serum Cystatin C mg/liter	Equation for Estimating GFR
CKD-EPI creatinine equation‡			
Female	≤0.7		$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{A_{60}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Female	>0.7		$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{A_{60}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	≤0.9		$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{A_{60}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	>0.9		$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{A_{60}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
CKD-EPI cystatin C equation§			
Female or male		≤0.8	$133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{A_{60}} [\times 0.932 \text{ if female}]$
Female or male		>0.8	$133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{A_{60}} [\times 0.932 \text{ if female}]$
CKD-EPI creatinine–cystatin C equation¶			
Female	≤0.7	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Female	>0.7	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Male	≤0.9	≤0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Male	>0.9	≤0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{A_{60}} [\times 1.08 \text{ if black}]$

Anhand der GFR erfolgt die Einteilung in die fünf Stadien der Niereninsuffizienz nach der *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) (Tabelle 3) [48].

Tabelle 2: Einteilung der K/DOQI-Stadien der Niereninsuffizienz

K/DOQI-Stadien der Niereninsuffizienz		
Stadium	GFR [ml/min/1.73m²]	Nierenschädigung
1	≥90	ohne Funktionseinschränkung
2	60-89	mit milder Funktionseinschränkung
3	30-59	mit moderater Funktionseinschränkung
4	15-29	mit schwerer Funktionseinschränkung
5	<15	Nierenversagen

2.2.2 Präoperative Risikoabschätzung anhand von Risikoscores

In der Risikoabschätzung vor einer kardiochirurgischen Operation hat sich seit Jahren der EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) etabliert. Dieser wurde 1999 von Roques und Nashef et al. mit dem Ziel entwickelt, anhand von 17 präoperativen Parametern die 30-Tages-Mortalität nach einer Herz-Operation vorherzusagen [49,50]. Enthalten sind zum einen patientenbezogene Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (z.B. Nierenfunktion, Diabetes mellitus), zum anderen kardiale Faktoren wie die Einstufung in die *New York Heart Association*-Klassifikation (NYHA) oder die linksventrikuläre Funktion sowie operationsbezogene Merkmale wie Dringlichkeit oder Schwere der Operation. Im zunächst publizierten additiven EuroSCORE erhält jeder dieser Risikofaktoren eine bestimmte Score-Punktzahl, deren Summe das ungefähre Sterberisiko innerhalb des ersten Monats nach der Operation als Prozentangabe ergibt. Aufgrund dessen, dass diese Herangehensweise bei Hochrisikopatienten zu einer Unterschätzung des Operationsrisikos führte, wurde 2003 der logistische EuroSCORE eingeführt, welcher das Risiko anhand einer logistischen Regression kalkuliert [51]. Im Zuge technischer Entwicklungen in der Herz-Thorax-Chirurgie führte das mittlerweile veraltete Modell des EuroSCORE I zur Überschätzung des Operationsrisikos [52], weshalb im Jahre 2012 eine neue, verbesserte Version, der EuroSCORE II, entwickelt wurde [14].

Im Rahmen der Initialstudie wurde zur präoperativen Risikoabschätzung der **Homburg Cardiac Surgery-Score** (Homcas-Score) entwickelt. Dieser Score hat zum Ziel möglichst einfach und ohne technischen Aufwand eine Prognose für das Auftreten postoperativer Komplikationen am Patientenbett machen zu können. Der Score basiert auf dem Patientenalter, der Gamma-Glutamyltransferase (GGT), dem Cystatin C und dem Precursorprotein des *brain natriuretic peptide* (proBNP) (Tabelle 3). Liegt der präoperative Wert eines Parameters oberhalb eines Grenzwertes, wird ein Punkt vergeben. Somit ergibt sich eine maximale Punktzahl von 4 und eine minimale Punktzahl von 0.

Tabelle 3: Berechnung des Homburg Cardiac surgery Scores

Homcas-Score	1	0
Alter [Jahre]	>65	≤65
GGT [U/l]	>60	≤60
Cystatin C [mg/l]	>1,1	≤1,1
proBNP [pg/ml]	>600	≤600

2.3 Beurteilung des längerfristigen Outcomes einer kardialen Operation

In die Bewertung des Outcomes eines kardiochirurgischen Eingriffs fließen verschiedene Endpunkte ein:

Der für den Patienten zunächst wichtigste Aspekt bei der Entscheidung für eine Operation ist die Frage, ob diese für ihn langfristig einen Überlebensvorteil bietet oder die Mortalitätsrate in den auf die Operation folgenden Jahren steigt. Die durchschnittliche 3-Jahres-Überlebensrate nach kardiochirurgischen Eingriffen liegt laut Literatur bei 92% [16]. Die Todesursache ist, wie auch statistisch bei der Allgemeinbevölkerung weltweit, am häufigsten kardiovaskulärer Art [53,54].

Daher spielen auch auf die Operation folgende kardiovaskuläre Ereignisse eine wichtige Rolle bei der Bewertung des Erfolges einer kardialen Operation. Dazu zählen z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris, Perkutane transluminale Coronarangioplastie (PTCA) mit *Stenting*, *Bypass-Operation*, Reanimation oder dekompensierte Herzinsuffizienz. Diese Ereignisse werden in der englischsprachigen Literatur als *major adverse cardiovascular events* (MACE) bezeichnet. Bisher gibt es allerdings keine einheitliche Definition, welche Ereignisse hier einfließen müssen [55].

Nach Bypass-Operationen z.B. liegt die Rate an langfristigen postoperativen kardiovaskulären Komplikationen bei ca. 21% [53].

Als Maß für die Verbesserung bzw. Verschlechterung der kardialen Funktion durch eine Operation wird die NYHA-Klassifikation verwendet, welche eine funktionelle Klassifizierung der Herzinsuffizienz in vier Stadien ermöglicht [56]. In vorangegangenen Studien wird eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit um mindestens eine NYHA-Stufe infolge einer Herz-Operation beschrieben [57].

Tabelle 4 wurde übernommen aus den „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“ von Hoppe et al (2005) [56].

Tabelle 4: Klassifizierung der NYHA-Stadien nach "Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz" von Hoppe et al (2005) [56]

Funktionelle Klassifizierung
I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Da kardiochirurgische Eingriffe, insbesondere unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine [8], einen negativen Einfluss auf die Niere haben können, fließt in die Beurteilung des längerfristigen Outcomes auch die Nierenfunktion mit ein. Hierzu werden als messbare Endpunkte das K/DOQI-Stadium anhand der GFR sowie der Bedarf einer Hämodialysetherapie herangezogen.

Neben der postoperativen Mortalität und dem Auftreten postoperativer Komplikationen ist für den Patienten auch in besonderem Maße der voraussichtliche Gewinn an Lebensqualität durch den Eingriff entscheidend. Die Bewertung der postoperativ subjektiv empfundenen Lebensqualität hat in letzter Zeit stark an Bedeutung gewonnen [58].

In vorangegangenen Studien wurden verschiedene Werkzeuge als Maß für die sog. *Health-Related Quality of Life* verwendet, wie z.B. der SF-36-Fragebogen [59], die *Major Depression Inventory diagnostic scale for self-report of HRQoL* [10] oder der *Research And Development-36 (RAND-36)* [57].

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt in dieser Studie durch die Beurteilung der Mobilität und Selbstversorgung sowie die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes auf einer Skala von 1-100 durch den Patienten selbst. Zum Vergleich mit dem präoperativen Wohlbefinden wurde der Karnofsky-Index (Tabelle 5) herangezogen, der grundsätzlich zur Einschätzung der Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt wurde. Dieser Index wird anhand einer Skala von 0-100% berechnet, wobei 0% bei Tod vergeben werden, 100% bei absolutem Wohlbefinden ohne jegliche Beschwerden [60].

Tabelle 5: Einteilung Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	
100 %	Beschwerdefreiheit
90 %	Normale Leistungsfähigkeit bei geringer Krankheitssymptomatik
80 %	Normale Leistungsfähigkeit unter Anstrengung bei ausgeprägter Symptomatik
70 %	Selbstversorgung bei eingeschränkter Leistungsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeit
60 %	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfestellung
50 %	Eingeschränkte Selbstversorgung mit häufiger Hilfestellung und medizinischer Betreuung
40 %	Bettlägerigkeit mit Bedarf von qualifizierter medizinischer Versorgung
30 %	Schwere Krankheitssymptomatik mit Bedarf von stationärer Pflege
20 %	Schwere Krankheitssymptomatik mit Bedarf von intensiven medizinischen Maßnahmen
10 %	Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	Tod

2.4 Zielsetzung der Studie

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen geeignete präoperative Parameter gefunden werden, welche die langfristigen Folgen einer elektiven Operation am Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine vorhersagen können. Diese sollen in erster Linie die Vorhersage der *all-cause*-Mortalität sowie des subjektiven Wohlbefindens und der Mobilität der Patienten zwei bis drei Jahre nach dem kardiochirurgischen Eingriff ermöglichen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese Arbeit basiert auf einer prospektiven interdisziplinären Beobachtungsstudie und einer postoperativen Nachbeobachtungsphase zur Beurteilung des längerfristigen Outcomes.

Die initiale Beobachtungsstudie hatte das Ziel der Identifikation von prä- und perioperativen Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen und die Vorhersage des Outcomes während des Krankenhausaufenthaltes. Die Erhebung fand im Zeitraum von Februar 2010 bis März 2011 in der Klinik für Thorax- und Herzgefäß-Chirurgie in Kooperation mit der Klinik der Inneren Medizin (IV) für Nephrologie des Universitätsklinikums des Saarlandes statt, entsprechend den Vorgaben des Ethik-Votums mit der Kennnummer Ha 199/09.

Von August 2012 bis Januar 2013 erfolgte eine Nachbeobachtung der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten. Diese verfolgte das Ziel, das längerfristige Outcome, das Auftreten von Langzeitkomplikationen sowie das subjektive Wohlbefinden zu erfassen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in erster Linie mit den gesammelten Daten der Nachbeobachtung.

3.2 Studienpopulation

Es wurden alle Patienten gescreent, bei denen zwischen Februar 2010 und März 2011 in der Klinik für Thorax- und Herzgefäß-Chirurgie ein Eingriff durchgeführt wurde.

Einschlusskriterien waren eine schriftliche Einverständniserklärung, Patientenalter über 18 Jahre und die geplante Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Wenn die Unterschrift aus physischen Gründen nicht möglich war (z.B. aufgrund einer Lähmung), erfolgte eine mündliche Aufklärung. Dies geschah entsprechend den Richtlinien des Ethikvotums stets unter der Voraussetzung, dass der Patient orientiert und entscheidungsfähig war.

Ausschlusskriterien waren ein Patientenalter unter 18 Jahren sowie eine fehlende Einwilligung bzw. Einwilligungsfähigkeit. Daher wurden überwiegend elektive herzchirurgische Eingriffe und nur sehr wenige Patienten mit dringlicher Operationsindikation eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch pulmonale Eingriffe (z.B. Tumor-Operationen, Lungentransplantationen).

3.3 Datenerhebung und Dokumentation des peri- und postoperativen Verlaufs

Zur Datenspeicherung diente eine Microsoft Access Datenbank. Die Datenerhebung erfolgte anhand klinischer Unterlagen wie Anamnesebögen, Patientenakten oder der klinikinternen elektronischen Patientenakte. Präoperativ wurden Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht, relevante Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*; COPD) oder arterielle Hypertonie sowie Daten zum operativen Eingriff erhoben. Der gegenwärtige Gesundheitszustand wurde anhand des Karnofsky-Index bewertet.

Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde auf der Basis der NYHA-Stadien (NYHA > Stadium 1) oder der echokardiographisch gemessenen linksventrikulären Funktion definiert, sofern eine Echokardiographie durchgeführt wurde. Als pulmonale Hypertonie wurde gewertet, wenn diese anhand der vorliegenden Patientenunterlagen mit entsprechenden Befunden bereits sicher diagnostiziert worden war oder echokardiographisch ein erhöhter rechts-ventrikulärer systolischer Blutdruck (*right ventricular systolic pressure*; RVSP >25mmHg) nachgewiesen werden konnte.

Dokumentiert wurden zudem Routine-Laborparameter wie Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte oder Nierenfunktionsparameter sowie die prä- und postoperative Medikation, Intensivscores, der Bedarf an Katecholaminen und die Bilanzen auf der Intensivstation (ITS).

Die erste postoperative Blutentnahme erfolgte in den ersten 24 Stunden, bzw. am Morgen nach der Operation. Eine weitere wurde am dritten bzw. zehnten postoperativen Tag durchgeführt, sofern der Patient sich an diesen Tagen noch auf Intensivstation befand. Gleichzeitig erfolgte an diesen Tagen eine Probengewinnung aus dem Urinbeutel. Die Anzahl der applizierten Transfusionen wurde ebenso wie alle postoperativen Komplikationen erfasst. Bei Entlassung des Patienten wurden die zuletzt bestimmten Laborwerte, die empfohlene postoperative Medikation sowie eine Übersicht über die Dauer der Beatmung und des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert. Insgesamt gingen mehr als 100 Parameter pro Patient in die Datenbank ein.

Primäre Endpunkte der initialen Beobachtungsstudie waren akutes Nierenversagen, Mesenterialschämie und Tod. Sekundäre Endpunkte waren Parameter des klinischen Verlaufs wie beispielsweise Beatmungs- oder Aufenthaltsdauer.

3.4 Nachbeobachtung

Zwischen August 2012 und Januar 2013, entsprechend zwei bis drei Jahre nach der Operation, wurde ein strukturiertes Telefon-Interview zur Nachbeobachtung durchgeführt.

Zunächst wurde versucht, persönlichen Kontakt mit den Patienten aufzunehmen. War dies nicht möglich, wurden Angehörige befragt. In letzter Instanz erfolgte das Interview mit den Hausärzten der Studienteilnehmer.

Von der Nachbeobachtung ausgeschlossen wurden bereits während des Krankenhausaufenthaltes verstorbene Patienten sowie Patienten mit Wohnsitz im Ausland.

Bei den Patienten, die weder persönlich noch über Angehörige oder den Hausarzt zu erreichen waren, konnten in einigen Fällen Akten von nachfolgenden Aufenthalten am Universitätsklinikum Homburg eingesehen werden. Für alle im Saarland ansässigen nicht erreichbaren Patienten erfolgte eine Anfrage beim saarländischen Sterberegister, um zumindest eine Information bezüglich der Mortalität zu erhalten. Über Todeszeitpunkt und Todesursache kann das Register jedoch keine Informationen geben. Zusätzlich konnten auch Daten bezüglich der Mortalität von nicht erreichbaren Patienten aus Rheinland-Pfalz und Nordrhein-Westfalen in Zusammenarbeit mit den dortigen Behörden erhoben werden.

Die Endpunkte der Nachbeobachtung waren die *all-cause*-Mortalität, die langfristige renale Funktion, das Auftreten jeglicher Komplikationen sowie das subjektive Wohlbefinden bzw. die Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit.

3.5 Fragebogen

Die telefonische Befragung erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens. Dieser umfasste drei Bereiche: Allgemeine Daten, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen oder anderen schweren Erkrankungen und die subjektive Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

3.5.1 Komplex A

Komplex A erfasste zum einen allgemeine Daten wie Datum der Kontaktaufnahme, Initialen, Geschlecht und Studiennummer (Tabelle 6). Zum anderen wurde notiert, ob das Interview mit dem Patienten persönlich, einem Angehörigen oder dem Hausarzt geführt wurde. Bei verstorbenen Studienteilnehmern waren Todesdatum und Todesursache von Interesse. Hierbei wurde unterteilt in kardiovaskuläre, infektiöse, onkologische und sonstige Ursachen. Weiterhin wurden die Studienteilnehmer nach ihrer subjektiven Wahrnehmung des gegenwärtigen Gesundheits- und Versorgungszustandes gefragt. Der Versorgungszustand wurde anhand einer sechsstufigen Skala in Form absteigender Hilfsbedürftigkeit von kompletter Selbstständigkeit (1) bis zur Heimbetreuung (6) bewertet. Der Gesundheitszustand sollte auf einer Skala von 1-100 angegeben werden, wobei ein niedriger Wert einem schlechten Zustand, ein hoher Wert einem guten Gesundheitszustand entsprechen sollte.

Für eventuelle Rückfragen wurden Hausarzt, Nephrologe und Kardiologe des Patienten (sofern vorhanden) notiert. Zusätzlich wurde in diesem Teil des Fragebogens auch nach dem Bestehen eines Diabetes mellitus gefragt. Dabei wurde die Frage als zutreffend gewertet, wenn eine medikamentöse oder eine Insulin-Therapie erfolgte.

Tabelle 6: Fragebogen Komplex A

Nr.	Frage	Codierung	Antwort			
A01	Datum der telefonischen Kontaktaufnahme	TT.MM.JJJJ				
A02	Initialen (Vorname/Name)					
A03	Geschlecht	1 – männlich 2 – weiblich				
A04	Studiennummer					
A05	Mit wem wurde das Interview geführt?	1 – Patient selbst 2 – Angehöriger 3 – Hausarzt				
A06	Todesdatum	TT.MM.JJJJ				
A07	Todesursache	1 – Kardiovaskulär 2 – Infektion 3 – Onkologisch 4 – Sonstige (bitte spezifizieren)		Sonstige:		
A08	Gegenwärtiger Versorgungszustand	1 – komplett selbständig 2 – geringe Hilfe durch Angehörige 3 – geringe Hilfe durch Pflegedienst 4 – vermehrte Hilfe Angehörige 5 – vermehrte Hilfe Pflegedienst 6 – Pflegefall in Heimbetreuung				
A09	Gesundheitszustand auf Skala von 1-100					
A10	Hausarzt	Name, Ort				
A11	Nephrologe	Name, Ort				
A12	Kardiologe	Name, Ort				
A13	Sind Sie Diabetiker?	1 – Ja 2 – Nein 8 – Unbekannt				

3.5.2 Komplex B

Komplex B ermittelte das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen seit der Entlassung. Hierbei waren folgende Vorkommnisse von Interesse: Myokardinfarkt, Angina pectoris mit konservativem Krankenhaus-Aufenthalt, Durchführung einer PTCA mit oder ohne Stenteinlage, Bypass-Operation, Reanimation, Schlaganfall mit oder ohne bleibenden Schäden, Krankenhausaufenthalte zur Behandlung einer Herzinsuffizienz oder aus anderen Gründen sowie Dialysepflicht (Tabelle 7). Bei Mehrfachauftreten eines Ereignisses wurde das Datum des Erstereignisses notiert.

Tabelle 7: Fragebogen Komplex B

Sind seit der Entlassung folgende Ereignisse aufgetreten?									
Nr.	Ereignis	Aufgetreten?		Datum (TT.MM.JJJJ)					
B14	Re-Herzinfarkt	1 – Ja 2 – Nein 8 - Unbekannt							
B15	Angina pectoris mit konservativem Krankenhausaufenthalt								
B16	PTCA/Stenting								
B17	Bypass-Operation								
B18	Reanimation								
B19	Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz								
B20	Schlaganfall mit bleibenden Schäden								
B21	Schlaganfall ohne bleibenden Schäden								
B22	Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen								
B23	Dialysepflicht								

3.5.3 Komplex C

Komplex C diente der subjektiven Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit bzw. der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation (Tabelle 8). Dazu wurde nach dem Auftreten von Luftnot bzw. Kurzatmigkeit in unterschiedlichen Situationen gefragt. Die Einteilung erfolgte dann folgendermaßen: Patienten ohne Dyspnoe-Beschwerden wurden der NYHA-Gruppe 1 zugeordnet. Studienteilnehmer, die bei stärkerer körperlicher Belastung wie z.B. Treppensteigen unter Dyspnoe litten, wurden in NYHA-Stadium 2 eingestuft. Traten die Beschwerden schon bei geringer Anstrengung wie z.B. einer kurzen Gehstrecke auf flacher Ebene auf, so erfolgte die Einteilung in NYHA 3. Das NYHA-Stadium 4 wurde Patienten mit permanenter Kurzatmigkeit bzw. Luftnot bereits im Ruhezustand zugewiesen. NYHA-Stadium 0 wurde nicht vergeben.

Weiterhin von Interesse waren nachts auftretende Atembeschwerden. Dazu wurde bezüglich einer Orthopnoe gefragt, ob eine erhöhte Schlafposition des Oberkörpers nötig sei um ein thorakales Beklemmungsgefühl zu vermeiden. Außerdem wurde nach plötzlich auftretenden Atembeschwerden aus dem Schlaf heraus gefragt, welche nur durch Aufsetzen und Umhergehen gelindert werden könnten.

Überdies wurde sich nach dem Vorhandensein von abendlichen Beinödemen sowie einer medikamentösen Behandlung mit Diuretika erkundigt.

Abschließend wurden die Studienteilnehmer nach dem zuletzt bestimmten Kreatininwert gefragt. Konnten sie darüber keine Auskunft geben, wurde diese Frage dem zuständigen Hausarzt gestellt. Mithilfe des Kreatininwertes wurde dann die GFR berechnet und das hierfür entsprechende K/DOQI-Stadium angegeben.

Tabelle 8: Fragebogen Komplex C

Nr.	Frage	Codierung	Antwort
C24	Leiden Sie bei stärkerer körperlicher Belastung (z.B. Tragen einer Getränkekiste oder schweren Einkaufstaschen vom Erdgeschoss in die zweite Etage) häufig unter Kurzatmigkeit oder Luftnot?	1 – Ja 2 – Nein → weiter mit Frage C27 8 – Weiß nicht	
C25	Leiden Sie bei geringer körperlicher Belastung (z.B. gemächliches Laufen einer kurzen Laufristanz von maximal 300 Meter in flacher Ebene) häufig unter Kurzatmigkeit oder Luftnot?	1 – Ja 2 – Nein → weiter mit Frage C27 8 – Weiß nicht	
C26	Leiden Sie unter permanenter Kurzatmigkeit oder Luftnot, die schon im Ruhezustand vorhanden ist und sich unter jeglicher körperlicher Aktivität verstärkt?	1 – Ja 2 – Nein 8 – Weiß nicht	
C27	Müssen Sie zur Vermeidung eines Beklemmungsgefühls in der Brust nachts mit erhöhtem Oberkörper schlafen?	1 – Ja 2 – Nein 8 – Weiß nicht	
C28	Sind Sie schon einmal nachts plötzlich mit hochgradiger Atemnot aufgewacht und waren gezwungen, sich Aufzusetzen oder Umherzugehen, um die Atemnot zu lindern?	1 – Ja 2 – Nein 8 – Weiß nicht	
C29	Sind Ihnen beidseitige Schwellungen der Füße aufgefallen, die in der Regel abends vor dem Zubettgehen stärker ausgeprägt sind als morgens, kurz nach dem Aufstehen?	1 – Ja 2 – Nein 8 – Weiß nicht	
C30	NYHA Stadium – Zusammenfassung aus Frage 24-29 (durch Interviewer erhoben)	1-4	
C31	Werden Diuretika eingenommen?	1 – Ja 2 – Nein 8 – Weiß nicht	
C32	K/DOQI-Stadium	1-5	
C33	Letzter Kreatininwert	mg/dl	

3.6 Statistische Auswertung

Die ermittelten Daten wurden in eine Microsoft Access Datenbank eingetragen und nach Beendigung der Befragung in Microsoft Excel transferiert. In die Auswertung gingen neben den Daten des Telefoninterviews auch sämtliche Daten der initialen Studie ein.

Für intervallskalierte und ordinalskalierte Variablen wurden der Mittelwert mit Standardabweichung sowie Minimum und Maximum berechnet. Bei nominalskalierten Variablen erfolgte eine Zählung mit Berechnung der prozentualen Anteile.

Mithilfe der Statistik-Software IBM SPSS Statistics (Version 19) wurde die statistische Analyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Mittels Korrelationsanalysen wurde ermittelt, welche prä- und perioperativen Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten von Ereignissen in der Nachbeobachtungszeit hatten. Nominalskalierte Merkmale wie Tod oder Dialysepflicht wurden mittels Kreuztabellen und Chi²-Test nach Pearson analysiert. Bei intervall- und ordinalskalierten Variablen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet.

Die ordinalskalierten Endpunkte NYHA-Stadium, Gesundheits- und Versorgungszustand flossen vereinfacht in die statistischen Berechnungen ein, indem sie in je zwei Gruppen unterteilt wurden. NYHA 1 und 2 wurden als „weniger krank“ definiert, NYHA 3 und 4 als „schwerer krank“. Beim Gesundheitszustand galt ein Wert zwischen 51-100 als „weniger krank“, ein Wert zwischen 0-50 als „schwerer krank“. Der Versorgungszustand wurde in die Gruppen „weniger krank“ (mit den Werten von 1 bis 3) und „schwerer krank“ (entsprechend der Werte von 4 bis 6) unterteilt. Auf diese Weise konnten diese Parameter als dichotomisierte Variablen in die Analysen einfließen.

Zur Überprüfung, ob die in den Vorschriften identifizierten Parameter einen signifikanten Einfluss auf einen Endpunkt haben, wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Als unabhängige Prognosefaktoren für die Endpunkte wurden diejenigen Faktoren beschrieben, die nach Adjustieren gegen alle anderen Einflussfaktoren noch signifikant blieben.

Den Abschluss fand die Auswertung durch die Untersuchung der Vorhersagekraft dieser Prognosefaktoren in Hinblick auf die Endpunkte in Form einer *Receiver Operating Characteristic*-Analyse (ROC-Analyse).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von Januar 2010 bis März 2011 erfolgte ein Screening von insgesamt 1272 Patienten, bei deren kardiochirurgischen Eingriffen während dieser Zeit in der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine präoperativ geplant war. 407 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht oder verweigerten die Teilnahme, so dass insgesamt 865 Patienten in die initiale Studie eingeschlossen werden konnten (Abbildung 1).

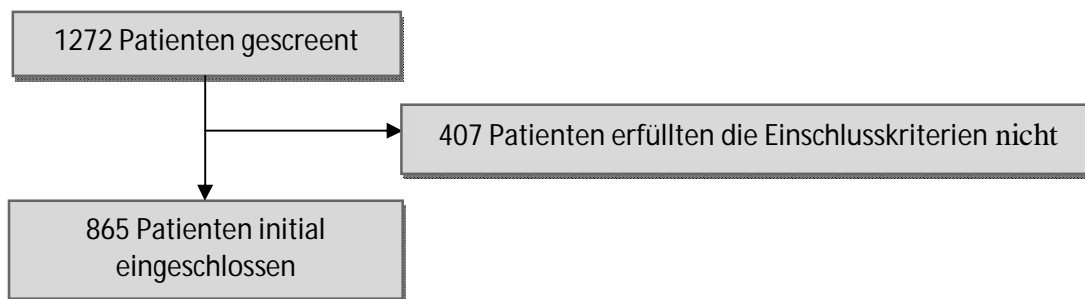


Abbildung 1: Flussdiagramm; initial in die Studie eingeschlossene Patientenanzahl nach den Einschlusskriterien

Nach einer mittleren Dauer von $817 \pm 113,6$ Tagen bzw. 2,2 Jahren nach der Entlassung erfolgte die telefonische Nachbeobachtung. Von den anfänglich in die Studie eingeschlossenen 865 Patienten verstarben 28 während des postoperativen Klinikaufenthaltes. Bei zehn Patienten wurden zwei operative Eingriffe im Rahmen verschiedener Krankenhausaufenthalte durchgeführt, weshalb diese als verschiedene Patienten und Eingriffe in die initiale Studie eingegangen waren. Im Rahmen der Nachbeobachtung wurden diese Patienten nur einfach gezählt, wodurch sich die Patientenzahl im Vergleich zur initialen Studienpopulation um zehn reduzierte. Im Ausland lebende Studienteilnehmer wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Dies betraf 34 Patienten. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, welche nicht an der Nachbeobachtung teilnehmen wollten oder über die keine Informationen zu bekommen waren. Somit wurden insgesamt 101 Patienten aus der Nachbeobachtung ausgeschlossen. Die Ursachen für den Ausschluss sind in Abbildung 2 schematisch nach prozentualer Häufigkeit dargestellt.

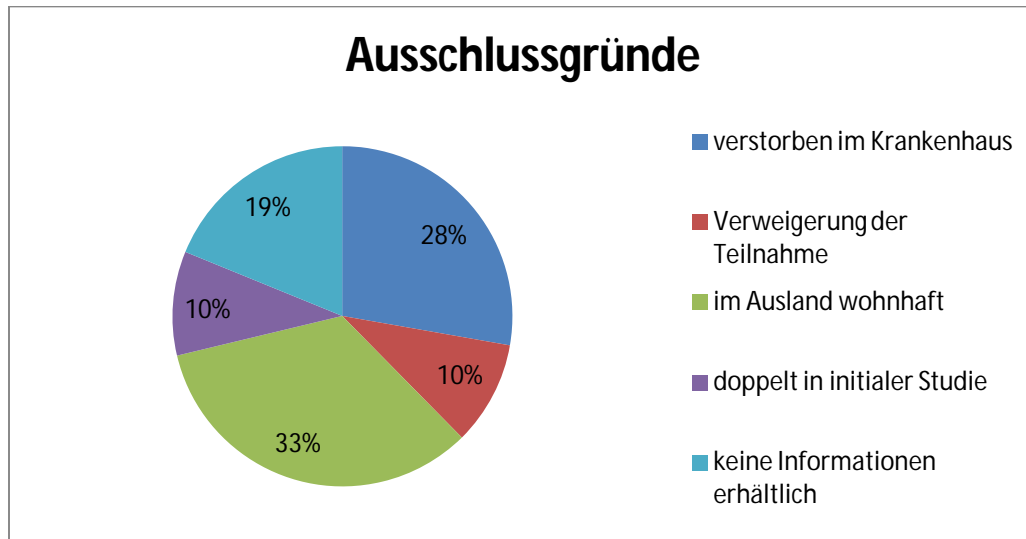


Abbildung 2: Ausschlussgründe

Dargestellt als prozentualer Anteil an den von der Nachbeobachtung ausgeschlossenen 101 Patienten.

Von den 764 verbliebenen Patienten konnten 628 persönlich befragt werden, davon wollten zehn Patienten nicht an der telefonischen Befragung teilnehmen. Bei 87 Studienteilnehmern konnten Angehörige Auskunft geben, außerdem wurden 28 Hausärzte zu Rate gezogen. Von 15 telefonisch nicht erreichbaren Patienten konnten Akten von nachfolgenden Aufenthalten im Universitätsklinikum des Saarlandes eingesehen werden.

14 im Saarland gemeldete Patienten konnten weder persönlich, noch über Angehörige oder Hausarzt ausfindig gemacht werden. Zu diesen Patienten erfolgte eine Anfrage beim saarländischen Melderegister. Zudem konnten Daten von 15 Patienten aus Rheinland-Pfalz und drei aus Nordrhein-Westfalen bei den dortigen Behörden erhoben werden. 25% dieser 32 Patienten sind demnach im Beobachtungszeitraum verstorben, 50% haben überlebt und zu den restlichen 25% konnte lediglich die Angabe gemacht werden, dass ein Umzug in andere Bundesländer stattgefunden habe und daher keine weiterführenden Informationen zu erhalten wären.

Insgesamt waren 19 Studienteilnehmer unbekannt verzogen bzw. konnten weder persönlich, über Angehörige oder Hausarzt kontaktiert werden, noch waren sie im Melderegister aufgeführt. Die prozentuale Verteilung der Interviewpartner bzw. der sonstigen Datenquellen zeigt Abbildung 3.

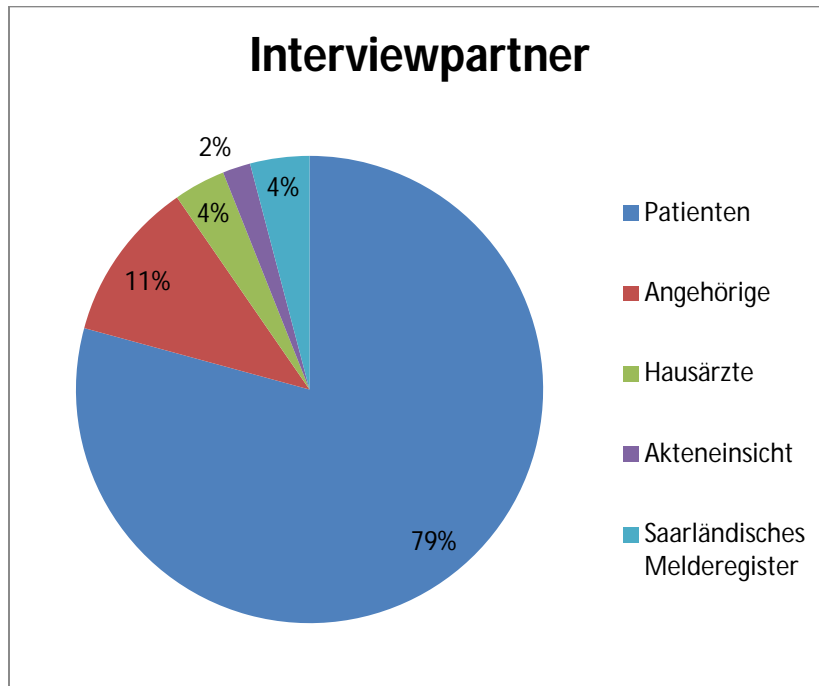


Abbildung 3: Interviewpartner bzw. Datenquelle

Dargestellt als prozentualer Anteil an den in die Nachbeobachtung aufgenommenen 764 Patienten.

Somit konnten 764 der zu Beginn 865 Patienten in die Nachbeobachtung eingeschlossen werden, was einem Anteil von 88,3% entspricht.

Davon waren 69,8% männlich und das mittlere Alter lag zur Zeit der Nachbeobachtung bei 66,3 Jahren (min. 21, max. 90). In der initialen Studienpopulation (Anzahl n=865) waren 68,6% der Studienteilnehmer Männer und das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 63,7 Jahren (min. 19, max. 88). Tabelle 9 bildet die demographischen Daten der Patienten der anfänglichen Population verglichen mit den Patienten der Nachbeobachtung sowie den Nachbeobachtungszeitraum ab.

Tabelle 9: Demographische Daten und Nachbeobachtungszeitraum

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation.

Demographische Daten	Nachbeobachtung (n=764)	Initiale Population (n=865)
Geschlecht männlich [n] (%)	533 69,8%	593 68,6%
Alter bei OP [Jahre] (min-max)	64,2 ±14,4 (19-89)	63,7 ±14,6 (19-88)
Alter bei Nachbeobachtung [Jahre] (min-max)	66,3 ±14,3 (21,7-90,5)	
Nachbeobachtungsdauer [Tage] (min-max)	817 ±113,6 (359-1071)	

Zusammenfassend sind in Abbildung 4 in Form eines Flussdiagramms die in die Nachbeobachtung eingeschlossenen Patienten, ausgehend von den 865 Patienten der Initialstudie abzüglich der aus verschiedenen Gründen ausgeschlossenen Patienten, dargestellt.

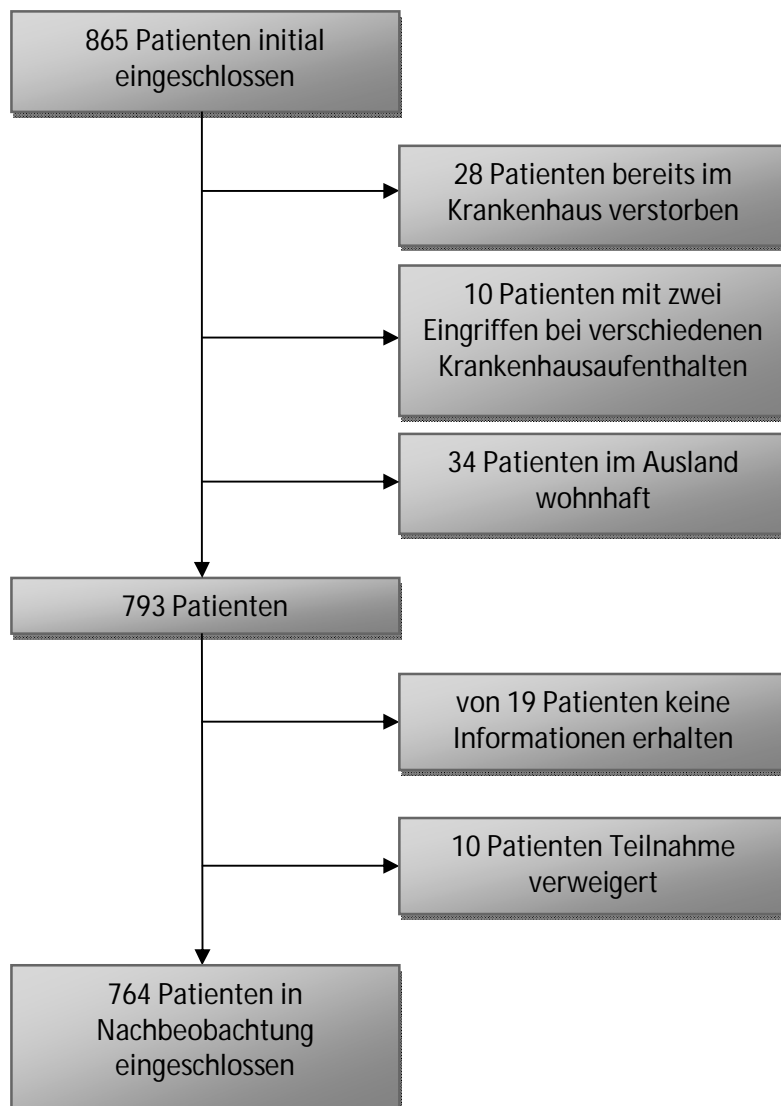


Abbildung 4: Flussdiagramm; In Nachbeobachtung eingeschlossene Patientenpopulation nach Abzug der aus verschiedenen Gründen ausgeschlossenen Patienten

4.2 Präoperative Ausgangsdaten

Im Folgenden werden zunächst die Ausgangsdaten der Patienten der Nachbeobachtung dargestellt und mit den Daten der initialen Studienpopulation verglichen. Bei auffälligen Abweichungen kann dies bedeuten, dass die entsprechende Eigenschaft bzw. der Parameter einen Einfluss auf das längerfristige Outcome haben könnte.

4.2.1 Komorbiditäten

Bei einem Großteil der eingeschlossenen Patienten lagen eine arterielle Hypertonie und eine Herzinsuffizienz vor. Im Vergleich zur initialen Population hat sich die Verteilung der Erkrankungen im Nachbeobachtungszeitraum kaum verändert (Tabelle 10).

Tabelle 10: Komorbiditäten

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

Vorerkrankungen	Nachbeobachtung (n=764)		Initiale Population (n=865)	
Arterielle Hypertonie [n] (%)	676	88%	763	88%
KHK [n] (%)	336	44%	373	43%
Herzinsuffizienz [n] (%)	660	86%	747	86%
Pulmonale Hypertension [n] (%)	181	24%	205	24%
COPD [n] (%)	56	7%	64	7%
Asthma [n] (%)	6	1%	6	1%
Andere Lungenkrankheiten [n] (%)	36	5%	39	5%
Zustand nach Schlaganfall [n] (%)	29	4%	35	4%
Tumoranamnese [n] (%)	59	8%	64	7%
Dialysepflicht [n] (%)	12	2%	13	2%
Ödeme [n] (%)	14	2%	16	2%
Ejektionsfraktion [%] (min-max)	59,1	±26,2 (13-100)	58,9	±26,1 (13-100)
NYHA-Stadium (min-max)	2,7	±0,8 (1-4)	2,8	±0,8 (1-4)
Einnahme Diuretika [n] (%)	360	47%	404	47%
Packyears	32,4	±9,5 (3-90)	32,8	±9,3 (3-90)

4.2.2 Operationsart und intraoperative Parameter

Die Art der Operation und die intraoperativ gemessenen Zeiten unterscheiden sich nur unwesentlich zwischen Nachbeobachtungspatienten und Initialpopulation (Tabelle 11). Betrachtet man die Ergebnisse rein deskriptiv, zeigt sich bei der Beatmungsdauer hingegen ein Unterschied. Diese ist im Mittel bei den in die Nachbeobachtung eingeschlossenen Patienten kürzer als bei den initial eingeschlossenen 865 Patienten. Außerdem finden sich einzelne Patienten mit besonders langen Klemm-, HLM- und Beatmungs-Zeiten nicht mehr in der Nachbeobachtung wieder, wie anhand der Maximalwerte dieser Parameter zu erkennen ist.

Tabelle 11: Operationsart und intraoperative Parameter

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

Parameter	Nachbeobachtung (n=764)		Initiale Population (n=865)	
Operationsart [n] (%)				
Herzklappen-OP	534	70%	604	70%
Endokarditis	9	1%	14	2%
Aortocoronarer Venenbypass (ACVB)	291	38%	327	38%
OP an der Aorta	224	29%	251	29%
Pulmonale Thrombektomie	26	3%	29	3%
Kombinierte OP	251	33%	284	33%
Re-OP ACVB und/oder Herzklappe	95	12%	108	12%
Intraoperative Parameter [min] (min-max)				
Operationsdauer	169	±53,3 (50-651)	171	±57 (45-651)
Dauer Einsatz Herz-Lungen-Maschine	84	±36,5 (25-257)	85,4	±39,8 (25-334)
Klemmzeit	55,2	±25,5 (11-172)	55,7	±27,2 (11-232)
Dauer Kreislaufstillstand	14	±5,4 (1-40)	14,2	±5,5 (1-42)
Beatmungsdauer	29,9	±74,7 (4-801)	34,9	±91 (4-1288)

4.2.3 Präoperative Laborparameter und Nierenfunktion

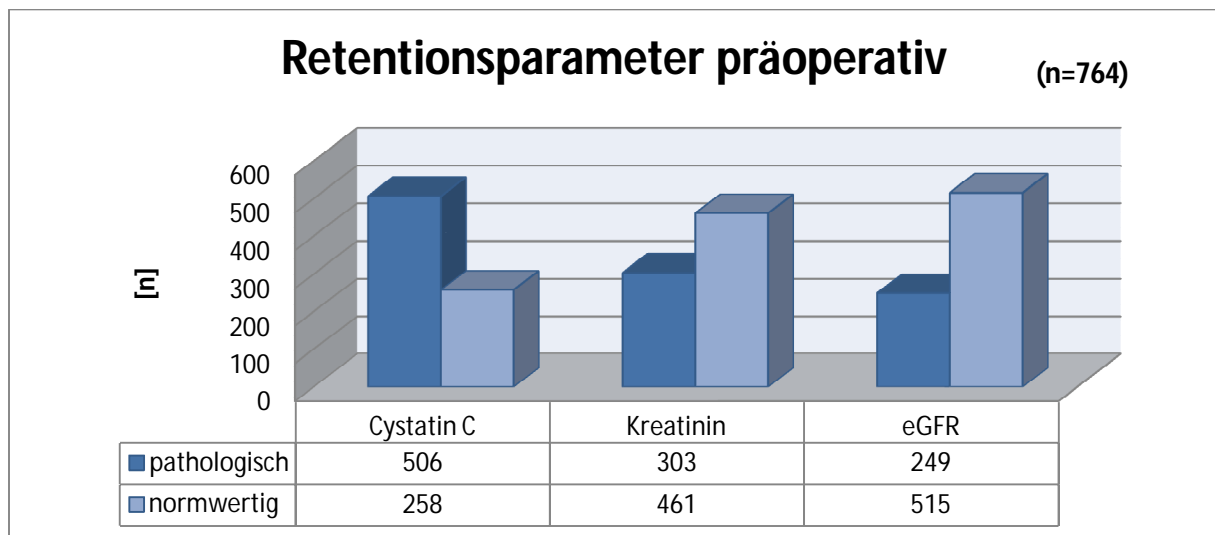
Vor der Operation wurden unter anderem die in Tabelle 12 aufgelisteten Laborparameter bestimmt. Dabei fällt im Vergleich zur initialen Studienpopulation auf, dass sich gerade Patienten mit sehr hohen Werten von Procalcitonin (PCT), *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) und C-reaktivem Protein (CRP) nicht mehr in der Nachbeobachtung wiederfinden. Der mittlere proBNP-Wert ist in der Nachbeobachtung niedriger, die Maxima sind aber identisch.

Tabelle 12: Präoperative Laborparameter

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation.

Präoperative Laborparameter	Nachbeobachtung (n=764)		Initiale Population (n=865)	
PCT [ng/ml] (min-max)	0,05	±0,3 (0-5,4)	0,17	±3,1 (0-89,9)
proBNP [pg/ml] (min-max)	1949,2	±5389,0 (5-78018)	2125,1	±6166,2 (5-78018)
FGF-23 [rU/ml] (min-max)	264	±1255,3 (8,4-20288)	396,3	±2463,8 (7,3-53110)
Cystatin C [mg/l] (min-max)	1,3	±0,7 (0,4-7,0)	1,3	±0,7 (0,4-7,0)
Kreatinin [mg/dl] (min-max)	1,2	±0,8 (0,5-11,3)	1,2	±0,9 (0,5-11,4)
GFR nach CKD-EPI [ml/min/1,73 m ²] (min-max)	71,6	±25,1 (3,2-160,9)	71,3	±25,6 (3,2-160,9)
Hämoglobin [g/dl] (min-max)	13,9	±1,9 (7,7-19,1)	13,8	±1,9 (7,7-19,1)
CRP [mg/dl] (min-max)	9,6	±21,4 (0,5-209,4)	11,7	±27,5 (0,5-256,4)

Die Nierenfunktion wurde anhand der Retentionsparameter Cystatin C und Kreatinin sowie der nach CKD-EPI berechneten eGFR beurteilt. Verglichen mit der Initialpopulation sind die Werte der Nachbeobachtungspopulation nahezu identisch. Von den in die Nachbeobachtung eingeschlossenen Patienten wiesen 66% einen präoperativ erhöhten Cystatin C-Wert (>0,95 mg/l) auf, 40% einen erhöhten Kreatininwert (σ >1,2 - φ >0,9 mg/dl) und 33% eine eGFR geringer als 60 ml/min. Abbildung 5 zeigt schematisch wie viele Patienten präoperativ erhöhte Werte hatten im Vergleich zu den Patienten mit normwertigen Retentionsparametern.

**Abbildung 5: Retentionsparameter präoperativ**

Balkendiagramm zum Vergleich der absoluten Anzahl von Patienten mit erhöhten präoperativen Werten für Cystatin C, Kreatinin und eGFR nach CKD-EPI gegenüber den Patienten mit normwertigen Retentionswerten.

4.2.4 Präoperative Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II

Präoperativ erfolgte eine Risikoabschätzung mithilfe des logistischen EuroSCORE II (Tabelle 13). Diese zeigte, dass viele Hochrisiko-Patienten in der Studie eingeschlossen waren. Patienten mit besonders hohen Werten sind möglicherweise während des Krankenhausaufenthaltes verstorben bzw. schieden aus anderen Gründen aus der Studie aus.

Tabelle 13: Präoperative Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten.

Präoperative Risikoabschätzung	Nachbeobachtung (n=764)	Initiale Population (n=865)
EuroSCORE II	9,3 ±10,3 (0,9-73,4)	9,4 ±10,6 (0,9-83,8)

4.2.5 Zusammenfassung I

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Patienten der Nachbeobachtung im Vergleich zu denen der initialen Studie im Hinblick auf die Höhe einzelner präoperativer Laborwerte sowie bezüglich extremer Ausreißer operativer Parameter unterscheiden. Dagegen waren die Komorbiditäten sowie die Laborparameter im Mittel vergleichbar, z.B. im Hinblick auf die renale Funktion. Auf Basis dieses Vergleichs erwiesen sich nur wenige Parameter als auffällig bzw. als offensichtlich relevant für das längerfristige Outcome nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff.

4.3 Endpunkte der initialen Studie

Im Zuge der initialen Studie war untersucht worden, welche prä- und perioperativen Parameter prognostisch relevant für das Auftreten der primären Endpunkte Nierenversagen, nicht-okklusive Mesenterialischämie (NOMI) und Tod sind. Im Rahmen der Nachbeobachtung soll diesen Parametern besondere Aufmerksamkeit zukommen, weshalb die entsprechenden Ergebnisse der initialen Studie zunächst kurz dargestellt werden.

In Tabelle 14 sind die erfassten primären und sekundären Endpunkte der initialen Studie im Vergleich für die Patienten der Nachbeobachtung und die Patienten der initialen Population aufgeführt. Hierzu zählen neben Nierenversagen, NOMI und Tod auch Dialysepflicht, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) - Stadium und Aufenthaltszeiten auf Intensivstation, Überwachungsstation sowie die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer.

Tabelle 14: Endpunkte der initialen Studie

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualem Anteil an der Gesamtpopulation.

Endpunkte der initialen Studie	Nachbeobachtung (n=764)		Initiale Population (n=865)	
Aufenthaltsdauer [Tage] (min-max)				
Intensivstation	2,2	±4,1 (0-54)	2,4	±4,5 (0-54)
Überwachungsstation	1,9	±2,4 (0-20)	1,9	±2,5 (0-27)
Krankenhaus	11,8	±7 (0-69)	11,9	±7,7 (0-69)
Dialyse im Krankenhaus [n] (%)	41	5%	61	7%
AKIN 1 [n] (%)	99	13%	112	13%
AKIN 2 [n] (%)	32	4%	37	4%
AKIN 3 [n] (%)	19	2%	19	2%
NOMI [n] (%)	56	7%	79	9%
Tod [n] (%)			28	3%

In der Initialpopulation trat bei 26% der Patienten ein akutes Nierenversagen auf, 3% verstarben noch im Krankenhaus (KH) und 9% erlitten eine nicht-okklusive Mesenterialischämie.

Bei den in die Nachbeobachtung aufgenommenen 764 Patienten trat bei 24% ein akutes Nierenversagen auf, bei 7% kam es zu einer NOMI.

4.3.1 Einfluss von Kreatinin, Cystatin C und eGFR auf die initialen Endpunkte

Um den Einfluss der Retentionsparameter Kreatinin und Cystatin C sowie der eGFR nach CKD-EPI auf die primären Endpunkte Tod, ANV und NOMI zu bestimmen, wurde zunächst ausgewertet, wie viele der Patienten, bei denen einer dieser Endpunkte postoperativ aufgetreten war, ein präoperativ erhöhtes Cystatin C oder Kreatinin aufwiesen bzw. eine eGFR unter 60 ml/min (Tabelle 15). Dabei wurde auch differenziert zwischen Patienten mit einem erhöhten und einem normwertigen Retentionsparameter und jenen mit zwei erhöhten bzw. zwei normwertigen Werten.

Interessanterweise trat ein akutes Nierenversagen achtmal häufiger auf wenn Cystatin C erhöht und Kreatinin normwertig war, verglichen mit der gegenläufigen Konstellation aus erhöhtem Kreatininwert und normwertigem Cystatin C. Den Daten zufolge ist die Vorhersage der drei Endpunkte am zuverlässigsten durch Cystatin C möglich.

Tabelle 15: Einfluss von Kreatinin, Cystatin C und eGFR auf die initialen Endpunkte

Dargestellt sind die Daten als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

n=865	Tod [n/%]		ANV [n/%]		NOMI [n/%]		Tod/ANV/NOMI
Gesamtheit	27	3%	224	26%	79	9%	247 29%
Cystatin C erhöht	24	3%	197	23%	69	8%	216 25%
Cystatin C und Kreatinin erhöht	19	2%	130	15%	46	5%	143 17%
Cystatin C erhöht, Kreatinin normwertig	5	1%	67	8%	23	3%	73 8%
Cystatin C normwertig, Kreatinin erhöht	1	0%	5	1%	2	0%	5 1%
Cystatin C und Kreatinin normwertig	2	0%	22	3%	8	1%	26 3%
eGFR <60 ml/min	20	2%	122	14%	46	5%	135 16%

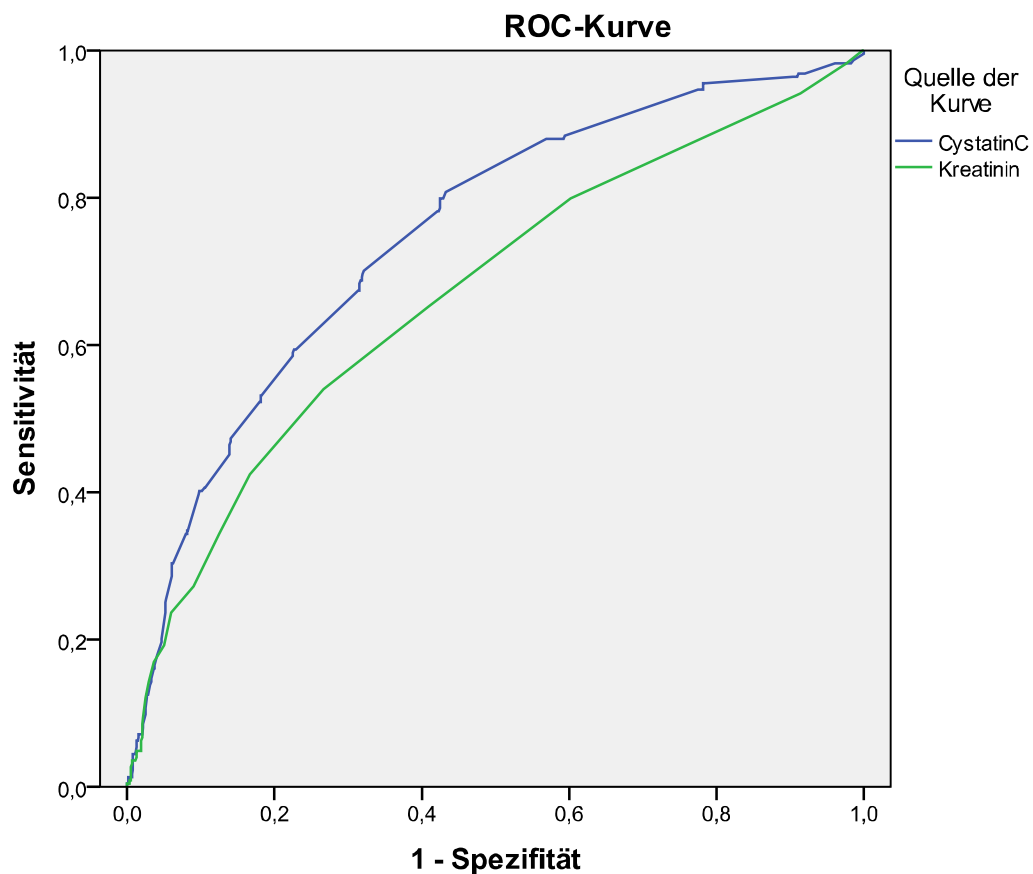
Dies bestätigte sich im t-Test mit anschließender ROC-Analyse: Hier ergaben sich für Cystatin C für alle getesteten Endpunkte signifikante Ergebnisse und eine sehr gute prädiktive Wertigkeit (Tabelle 16). Kreatinin zeigte sich lediglich signifikant für akutes Nierenversagen und das Auftreten von mindestens einem der drei Ereignisse, wobei die prädiktive Wertigkeit jedoch deutlich schlechter war als bei Cystatin C.

Tabelle 16: Signifikanz im t-Test und ROC-Analyse für den Einfluss von Cystatin C und Kreatinin auf die initialen Endpunkte

Dargestellt sind der p-Wert des t-Tests (Signifikanzniveau $p < 0,05$) und die *Area under Curve* (AUC) der ROC-Analyse.

n=865	Cystatin C		Kreatinin	
	p	AUC	p	AUC
Tod	0	0,762	0,307	
ANV	0	0,749	0	0,67
NOMI	0	0,739	0,244	
Tod/ANV/NOMI	0	0,762	0	0,676

Beispielhaft ist nachfolgend die ROC-Kurve für das akute Nierenversagen dargestellt (Abbildung 6). Hier zeigt Cystatin C eine höhere prädiktive Wertigkeit für die Vorhersage des akuten Nierenversagens.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 6: ROC-Kurve Akutes Nierenversagen

Dargestellt sind die ROC-Kurven für Cystatin C und Kreatinin in Bezug auf das akute Nierenversagen. Cystatin C besitzt einer höhere prädiktive Wertigkeit als Kreatinin.

4.3.2 Einfluss von proBNP und FGF-23 auf initiale Endpunkte und Vergleich mit der Risikoeinschätzung durch den EuroSCORE II

Im Rahmen der initialen Studie wurden des Weiteren der Einfluss und die prognostische Wertigkeit der beiden präoperativ gemessenen Laborparameter proBNP und FGF-23 auf die Endpunkte Tod, Akutes Nierenversagen und non-okklusive Mesenterialischämie untersucht (vergleiche [61]). Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie kurz zusammengefasst dargestellt.

Die Berechnungen ergaben, dass FGF-23 eine ähnlich gute Vorhersagekraft für die postoperative Mortalität besitzt wie der EuroSCORE II (AUC: 0,8 vs. 0,725). Damit übertrifft es die Vorhersagekraft von proBNP deutlich (AUC: 0,740).

Zudem zeigte sich FGF-23 als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagens (AUC: 0,715) sowie einer nicht okklusiven Mesenterialischämie (AUC: 0,692). Hierzu erfolgte die Einteilung in drei Tertile, wobei Patienten mit den höchsten FGF-23-Werten ein 6fach erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen ($p<0,001$) und ein 4,8fach erhöhtes Risiko für NOMI ($p<0,001$) aufwiesen im Vergleich zu den Patienten der niedrigsten Gruppe. Für den EuroSCORE II ergab sich eine vergleichbare Vorhersagekraft für ANV (AUC: 0,719) sowie für NOMI (AUC: 0,702).

Auch die Patienten im Tertil mit den höchsten pro-BNP-Werten hatten ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen ($p=0,001$), nicht jedoch für NOMI.

n=865	FGF-23	proBNP	EuroSCORE II
	AUC	AUC	AUC
Tod	0,8	0,74	0,725
ANV	0,715	0,67	0,719
NOMI	0,692		0,702

4.3.3 Zusammenfassung II

Die präoperative Erhöhung der Retentionsparameter Kreatinin und Cystatin C sowie eine eingeschränkte eGFR nach CKD-EPI ist mit einem vermehrten Auftreten postoperativer Komplikationen verbunden. Die prognostische Wertigkeit des Cystatin C für das Auftreten der Endpunkte ANV, NOMI und Tod nach einem kardiochirurgischen Eingriff ist hierbei dem komplexen EuroSCORE II mindestens ebenbürtig. Interessant ist, dass ein einzelner präoperativer Laborparameter eine mindestens gleichwertige Vorhersagekapazität für die 30-Tages-Mortalität aufweist wie der 18 Parameter umfassende Score, der spezifisch hierfür entwickelt wurde. Auch FGF-23 besitzt für die Vorhersage dieser Komplikationen eine sehr hohe prädiktive Wertigkeit. FGF-23 ist bislang jedoch kein Routineparameter. In gewissem Umfang scheinen auch proBNP sowie die Nierenfunktion gemessen auf der Basis des Kreatinins recht gute prädiktive Eigenschaften zu besitzen. Im Vergleich zu Cystatin C haben sie aber eine deutlich geringere prädiktische Wertigkeit.

Das *in-hospital* Outcome wird auf der Basis der vorgenannten Parameter recht gut vorhergesagt. Für die Auswertung der Nachbeobachtung sollen daher insbesondere diese Parameter auf ihr langfristiges Prognose-Potential nach einer kardiochirurgischen Operation untersucht werden.

4.4 Nachbeobachtung

4.4.1 Tod

68 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Das mittlere Sterbealter lag bei 74 Jahren, wobei der jüngste Patient mit 23 Jahren verstarb und der älteste mit 87 Jahren.

Die Todesursachen sind schematisch in Abbildung 7 dargestellt. Der Großteil der Todesfälle (38%) war kardiovaskulär bedingt, 13% starben aufgrund eines Tumors und 9% aufgrund einer Infektion. 12% der Patienten verstarben aufgrund sonstiger Todesursachen welche nicht kardiovaskulär, onkologisch oder infektiös bedingt waren, wie z.B. infolge eines Unfalls. Bei ca. einem Viertel der Verstorbenen konnten keine Angaben zur Todesursache gemacht werden.

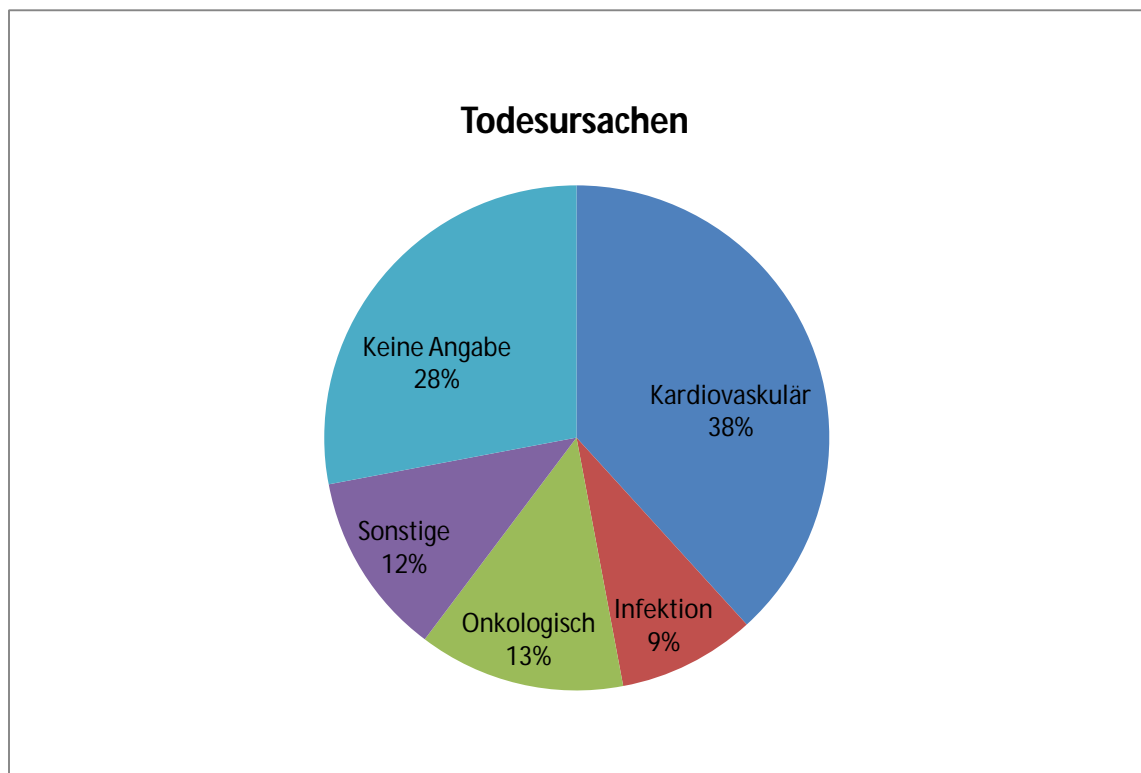


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Todesursachen

In Tabelle 18 sind jene Parameter aufgeführt, welche deutliche Unterschiede zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten der Nachbeobachtung aufwiesen.

Tabelle 17: Vergleich der Daten der überlebenden und der verstorbenen Patienten

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

	Überlebende (n=696)		Verstorbene (n=68)	
Demographie				
Geschlecht männlich [n] (%)	487	70%	46	68%
Alter bei OP [Jahre] (min-max)	63,4	±14,4 (19,4-88,7)	72,4	±10,8 (23,2-87,7)
Komorbiditäten				
KHK [n] (%)	292	42%	44	65%
Pulmonale Hypertension [n] (%)	157	23%	24	35%
COPD [n] (%)	43	6%	13	19%
Zustand nach Schlaganfall [n] (%)	22	3%	7	10%
Tumoranamnese [n] (%)	43	6%	16	24%
Dialysepflicht [n] (%)	6	1%	6	9%
Einnahme Diuretika [n] (%)	310	45%	50	74%
Präoperative Parameter				
PCT [ng/ml] (min-max)	0	±0,1 (0-2,5)	0,2	±0,7 (0-5,4)
proBNP [pg/ml] (min-max)	1530	±4139 (5-78018)	6279	±11546 (49-64786)
FGF-23 [rU/ml] (min-max)	209,7	±1015 (8 -17492)	825	±2639 (23-20288)
Cystatin C [mg/l] (min-max)	1,2	±0,6 (0,4-6,3)	1,89	±1,3 (0,5-7)
Kreatinin [mg/dl] (min-max)	1,1	±0,6 (0,5-11,3)	1,6	±1,5 (0,6-10,1)
GFR nach CKD-EPI [ml/min/1,73 m²] (min-max)	92,23	±18 (36-150,9)	76,53	±18,5 (38,7-134,1)
CRP [mg/dl] (min-max)	8,4	±18,9 (0-155,9)	21,4	±36,9 (0-209,4)
Operationsart [n] (%)				
Herzklappen-Operation	491	71%	43	63%
ACVB	253	36%	38	56%
Pulmonale Thrombektomie	25	4%	1	1%
Kombinierte OP	225	32%	26	38%
Re-OP ACVB und/oder Herzklappe	82	12%	13	19%
Intraoperative Parameter [min] (min-max)				
Operationsdauer	165,9	±51,7 (50-651)	197	±61,3 (74-360)
HLM-Dauer	82,4	±51,7 (25-257)	99,5	±44 (37-233)
Beatmungsdauer	24,1	±60,2 (4-686)	88,3	±148,8 (6-801)
Aufenthaltsdauer [Tage] (min-max)				
Intensivstation	1,8	±3,2 (0-46)	5,6	±8,6 (0-54)
Überwachungsstation	1,7	±2,1 (0-20)	3,4	±3,9 (0-20)
Krankenhaus	11,4	±6,4 (0-69)	16,2	±11 (0-56)
Komplikationen [n] (%)				
Dialyse im Krankenhaus	22	3%	13	19%
AKIN 1	86	12%	13	19%
AKIN 2	30	4%	2	3%
AKIN 3	14	2%	5	7%
NOMI	37	5%	18	26%

Scores (min-max)				
EuroSCORE II	5,44	±5,9 (0,6-47)	11,63	±10,7 (1,2-53,2)
Homcas-Score	1,52	±1,2 (0-4)	2,35	±1,2 (0-4)

Vergleicht man die in der Nachbeobachtungszeit verstorbenen Patienten mit den verbleibenden Studienteilnehmern, so lässt sich zusammenfassend feststellen, dass diese durchschnittlich älter waren, häufiger an schweren Komorbiditäten litten und schlechtere präoperative Nieren- und Entzündungswerte aufwiesen. Es traten häufiger postoperative Komplikationen auf. Zudem benötigten sie längere OP-, HLM- und Beatmungszeiten sowie längere Aufenthaltszeiten auf Intensivstation, Überwachungsstation und im Krankenhaus. Auch die präoperative Risikoeinschätzung auf der Basis des EuroSCORE II und des Homcas-Score ergab bei den verstorbenen Patienten ein höheres Risiko als bei den Überlebenden.

4.4.2 Entwicklung der renalen Funktion

Zur Beurteilung der Entwicklung der renalen Funktion über den Beobachtungszeitraum erfolgte ein Vergleich der Nierenfunktion anhand des Kreatininwertes, Dialysepflicht sowie der klinischen Aspekte des Volumenhaushaltes. Hierzu zählen das Vorhandensein von Ödemen und der Bedarf einer Diuretikatherapie (Tabelle 19).

Präoperativ waren 12 Patienten dialysepflichtig, davon starb die Hälfte in der Nachbeobachtungszeit. Bei der Nachbeobachtung gaben 11 Patienten an, dialysepflichtig zu sein, dementsprechend wurden 5 Patienten nach der Operation neu dialysepflichtig.

Präoperativ sollen bei nur 14 Patienten Ödeme bestanden haben, in der Nachbeobachtung gaben dies 30% an (209 Patienten). Die Anzahl der Patienten, welche regelmäßig Diuretika einnehmen, war hingegen präoperativ und im Rahmen der Nachbeobachtung recht ähnlich. Die initialen Angaben zu Ödemen, aber auch die Selbsteinschätzung der Patienten in der Nachbeobachtung, scheinen daher fehlerbehaftet zu sein.

Tabelle 18: Entwicklung der renalen Funktion

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

Entwicklung der renalen Funktion	Präoperativ (n=764)		Überlebende der Nachbeobachtung (n=696)	
Dialyse [n] (%)	12	2%	11	2%
Kreatinin [mg/dl] (min-max)	1,2	±0,8 (0,5-11,3)	1,2	±0,9 (0,4-12,4)
Ödeme [n] (%)	14	2%	209	30%
Einnahme Diuretika [n] (%)	360	47%	333	48%

Vergleicht man die präoperative Nierenfunktion der überlebenden Patienten mit den Daten der Nachbeobachtung, fällt auf, dass sich die Kreatininwerte im Schnitt um 0,1 mg/dl erhöht haben und die GFR entsprechend abgenommen hat (Tabelle 20). Cystatin C wurde in der Nachbeobachtung nicht bestimmt.

Tabelle 19: Nierenfunktionsparameter

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten.

Nierenfunktionsparameter	Präoperativ (n=696)		Nachbeobachtung (n=696)	
Cystatin C [mg/l] (min-max)	1,2	±0,6 (0,4-6,3)		
Kreatinin [mg/dl] (min-max)	1,1	±0,6 (0,5-11,3)	1,2	±0,9 (0,4-12,4)
GFR nach CKD-EPI [ml/min]	72,9	±24,4 (3,2-160,9)	63,7	±25,8 (3,26-171,9)

Es zeigte sich ein durchschnittlicher eGFR-Verlust von rund 9 ml/min in den zwei Jahren nach der Operation, bei einer durchschnittlichen präoperativen eGFR von 73 ml/min. Hierbei ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,00$) zwischen der präoperativen GFR und der GFR in der Nachbeobachtung mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho von 0,715. Das heißt, je höher die präoperative GFR war, umso höher war auch die GFR in der Nachbeobachtung (Abbildung 8).

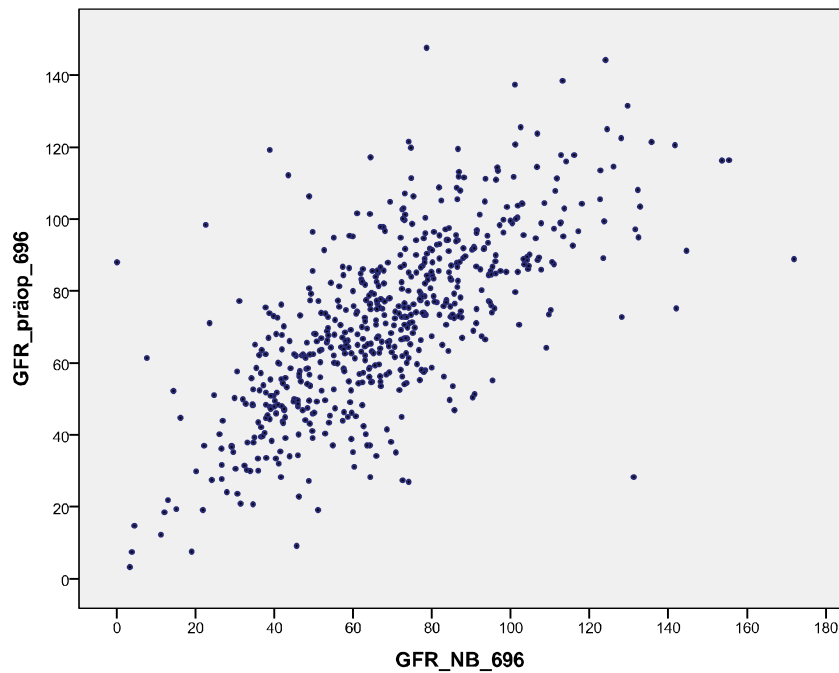


Abbildung 8: Streudiagramm zum Zusammenhang präoperative GFR und GFR in der Nachbeobachtung: Je höher die präoperative GFR, desto höher die GFR in der Nachbeobachtung.

Von Interesse war auch, Parameter zu identifizieren, deren präoperative Erhöhung bzw. das Vorhandensein einer bestimmten Nebenerkrankung zu einem starken GFR-Abfall (>20 ml/min) in der Nachbeobachtungszeit führen (Tabelle 20). In der logistischen Regression ergab sich ein signifikantes Ergebnis für Cystatin C ($p=0,015$), Kreatinin ($p<0,00$) und KHK ($p=0,002$).

Tabelle 20: Signifikanzwerte der bivariaten Analyse und der logistischen Regressionsanalyse für einen GFR-Abfall >20 ml/min im Beobachtungszeitraum

	p bivariat	p multivariat
GFR-Abfall >20 ml/min		
Cystatin C	0	0,015
Kreatinin	0	0
KHK	0,036	0,002

Anhand der eGFR erfolgte die K/DOQI-Stadieneinteilung. Abbildung 9 stellt das präoperative Stadium der Einteilung der Nachbeobachtung gegenüber. Präoperativ hatten 29% der Patienten ein K/DOQI-Stadium 3 oder höher, d. h. es lag eine eGFR von weniger als 60 ml/min vor. In der Nachbeobachtung waren es 34%. Für 50% der Patienten war das K/DOQI-Stadium gleichbleibend, bei 11% verbesserte es sich um eine Stufe, bei 24% verschlechterte es sich um eine Stufe.

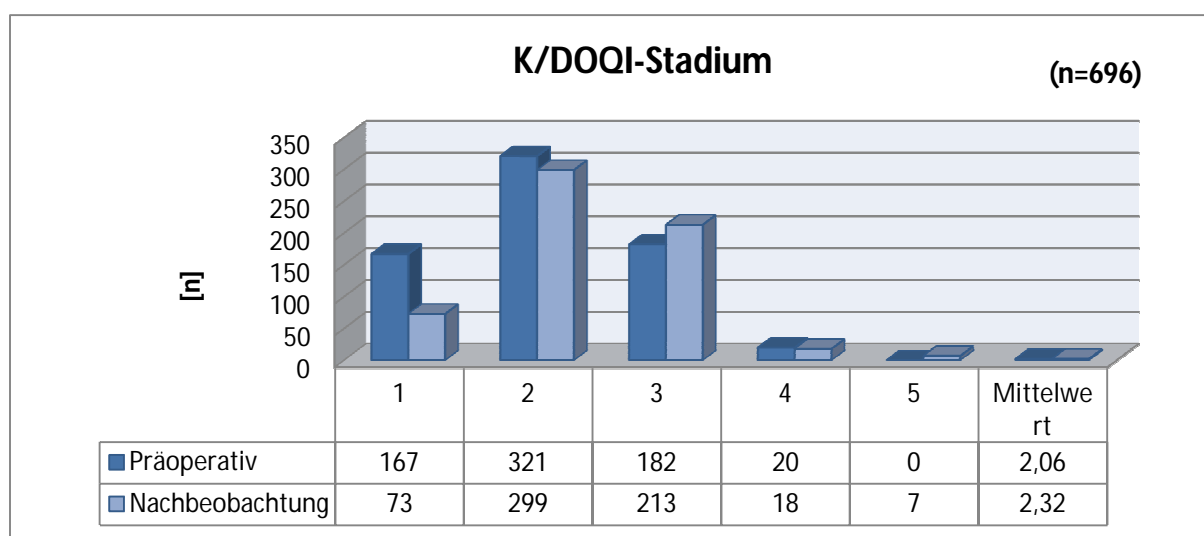


Abbildung 9: Verteilung der K/DOQI-Stadien präoperativ und in der Nachbeobachtung

Patienten, die postoperativ ein akutes Nierenversagen erlitten, wiesen sowohl präoperativ als auch in der Nachbeobachtung eine niedrigere GFR auf als Patienten ohne ANV (Tabelle 21). Die Differenz zwischen dem GFR-Wert vor der Operation und dem der Nachbeobachtung (NB) ist hingegen in beiden Gruppen ähnlich (GFR-Abfall 14-15 ml/min).

Tabelle 21: Vergleich der GFR-Veränderung bei Patienten mit bzw. ohne akutem Nierenversagen
Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten.

n=765	Patienten mit ANV	Patienten ohne ANV
GFR präoperativ	59,1 ±22,4 (19,1-125,5)	75,4 ±24,6 (3,2-160,9)
GFR in Nachbeobachtung (NB)	50,1 ±21,3 (7,6-112,7)	72,9 ±25,3 (3,3-171,9)
Differenz GFR NB-präoperativ	14,9 ±11,9 (0,9-47,2)	14 ±13,8 (0,05-103,04)

4.4.3 Kardiovaskuläre und andere Ereignisse

Abzüglich der im Beobachtungszeitraum verstorbenen 68 Patienten trat bei 46% der übrigen 696 Patienten in der Nachbeobachtungszeit ein zuvor definierter Endpunkt auf. Die definierten Endpunkte sowie die Anzahl der davon betroffenen Patienten sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Der größte Teil der Patienten (40%) wurde aber aus anderen (zuvor nicht definierten) Gründen stationär behandelt. Somit entfielen die meisten Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum (279/422) auf im Vorfeld nicht näher klassifizierte Formen bzw. waren überwiegend nicht kardiovaskulär bedingt.

75 der 696 Patienten erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis. Somit entsprachen 143/422 der Ereignisse den in der Literatur typischerweise angegebenen kardiovaskulären Endpunkten einschließlich des Todes aus jeglicher Ursache.

Tabelle 22: Endpunkte der Nachbeobachtung

Dargestellt sind die Daten als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

Endpunkte der Nachbeobachtung	Überlebende der Nachbeobachtung (n=696)	
Jegliches Ereignis außer Tod oder Dialyse	319	46%
Re-Infarkt [n] (%)	5	1%
Angina pectoris [n] (%)	10	1%
PTCA-Stenting [n] (%)	15	2%
Bypass-OP [n] (%)	3	0%
Reanimation [n] (%)	3	0%
KH-Aufenthalt Herzinsuffizienz [n] (%)	26	4%
Schlaganfall mit Schäden [n] (%)	9	1%
Schlaganfall ohne Schäden [n] (%)	4	1%
KH-Aufenthalt aus anderen Gründen [n] (%)	279	40%
Diabetes [n] (%)	162	23%

4.4.4 Subjektive Einschätzung des Gesundheits- und Versorgungszustandes

Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes sollten sich die Patienten auf einer Skala von 0% (keinerlei Lebensqualität) bis 100% (absolutes Wohlempfinden) selbst einschätzen. Die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes bewegte sich im Mittel bei 72%, allerdings mit teils recht großen Abweichungen (3-100%). Die Verteilung der Bewertung ist in Abbildung 10 in Form eines Balkendiagramms aufgetragen.

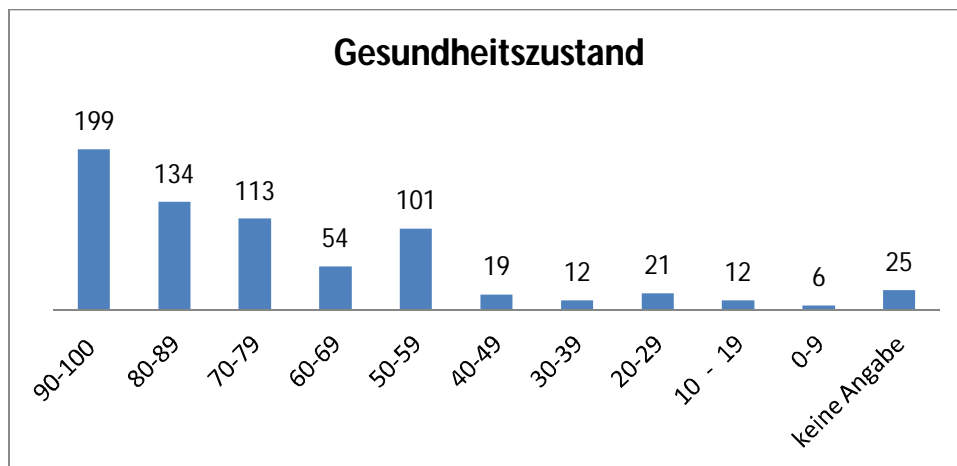


Abbildung 10: Gesundheitszustand

In Form eines Säulendiagramms ist die Anzahl von Patienten aufgeteilt auf die jeweilige Bewertung des Gesundheitszustands dargestellt

Bezüglich des Versorgungszustandes sollte erfasst werden inwieweit nach der Operation Selbstständigkeit bestand bzw. in welchem Umfang Hilfe notwendig war (Tabelle 23). 76% der Patienten versorgten sich zum Befragungszeitpunkt komplett selbstständig. 7% benötigten geringe Hilfe, davon 6/7 durch Angehörige und 1/7 durch einen Pflegedienst. 5% benötigten darüber hinausgehende Hilfe. 2% der Studienpopulation lebte inzwischen in einem Heim als Pflegefall.

Tabelle 23: Gesundheits- und Versorgungszustand

Dargestellt sind die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung und Extremwerten oder als Anzahl und prozentualen Anteil an der Gesamtpopulation.

Gesundheitszustand	Überlebende der Nachbeobachtung (n=696)	
Subjektiver Gesundheitszustand [%] (min-max)	71,7	±22,5 (3-100)
Versorgungszustand		
komplett selbstständig (1)	580	83%
geringe Hilfe durch Angehörige (2)	43	6%
geringe Hilfe durch Pflegedienst (3)	6	1%
vermehrte Hilfe durch Angehörige (4)	30	4%
vermehrte Hilfe durch Pflegedienst (5)	8	1%
Pflegefall im Heim (6)	12	2%
keine Angabe	17	2%

Eine entsprechende präoperative Selbsteinschätzung erfolgte nicht. Bei einem Teil der Patienten (26,7%) wurde aber präoperativ der Karnofsky-Index erhoben. Die Verteilung der Patienten in der Einstufung des Karnofsky-Index zeigt Abbildung 11. Auf Basis dieser 231 Patienten erfolgte ein Vergleich mit dem Mittelwert des subjektiven Gesundheitszustandes aller Patienten sowie anschließend nur für diese 231 ein direkter Vergleich zwischen präoperativem Wert und Nachbeobachtung.

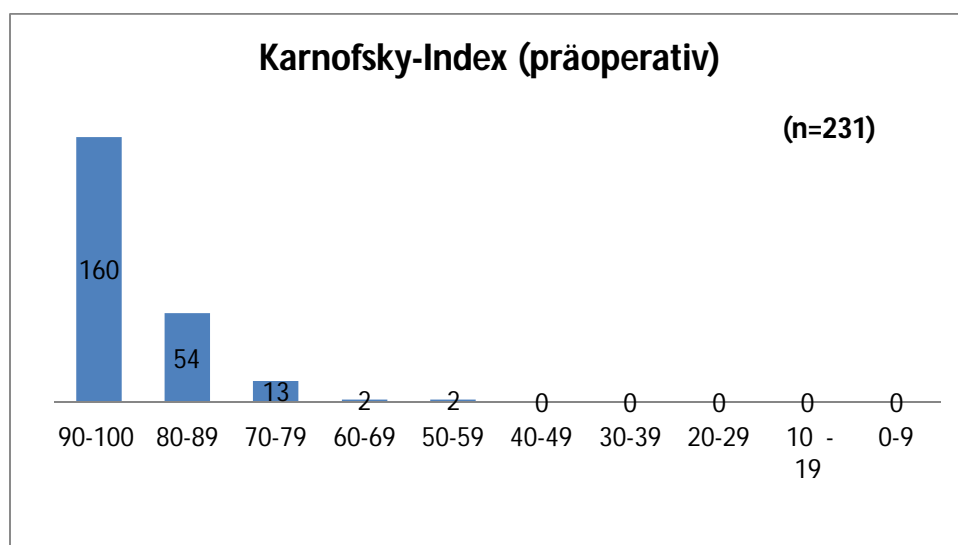


Abbildung 11: Karnofsky-Index präoperativ

Dargestellt ist, abgestuft in 10%-Schritten, jeweils die Anzahl der 231 Patienten auf die präoperative Bewertung im Karnofsky-Index in einem Säulendiagramm.

Obwohl diese beiden Indices nicht wirklich vergleichbar sind, ergab sich hierüber ein Eindruck, inwieweit sich postoperativ möglicherweise die Mobilität und Selbstversorgung geändert haben könnte. Hierbei zeigte sich, dass sich das Befinden nach gut zwei Jahren postoperativ im Mittel um 13,9 Punkte bzw. Prozent verschlechtert hatte (Abbildung 12). Dabei ergaben sich individuell große Abweichungen mit einer Verschlechterung von bis zu 85 aber auch Verbesserungen um bis zu 40 Punkten im Vergleich zum initial erhobenen Karnofsky-Index.

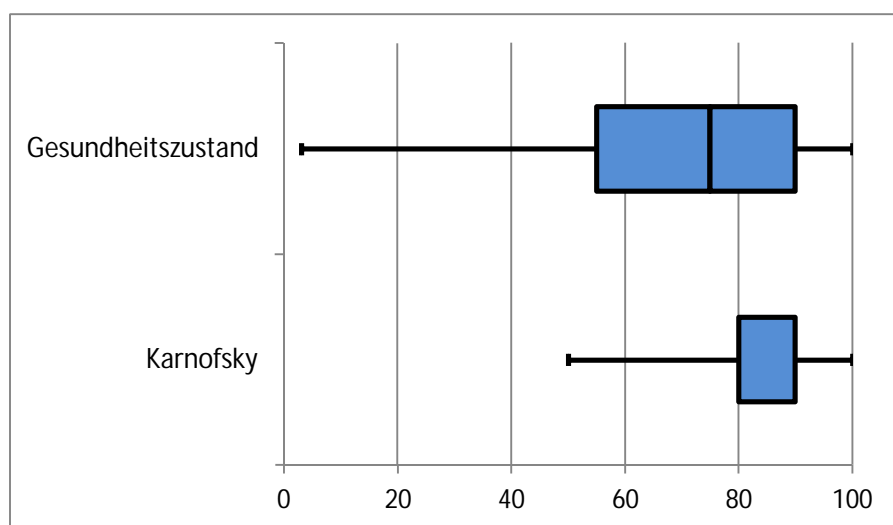


Abbildung 12: Vergleich Karnofsky-Index und Gesundheitszustand in der Nachbeobachtung

In Form eines Boxplots sind für den Gesundheitszustand in der Nachbeobachtung und den präoperativen Karnofsky-Index Minimum, Maximum, Median, unteres und oberes Quartil dargestellt.

Bei 93% der Patienten, bei denen präoperativ ein Karnofsky-Index erhoben wurde, lag dieser bei mindestens 80 Prozent. Bei den Patienten der Nachbeobachtung ergab sich bei 48% ein Gesundheitszustand >80 Punkte. 10% gaben einen Punktwert von <50 an (0% präoperativ). Insgesamt verschlechterten sich 15% der Patienten um wenigstens zehn Punkte im Vergleich zum präoperativen Karnofsky-Index. Nur vier der Patienten mit präoperativ bestimmtem Karnofsky-Index (1,7%) wiesen präoperativ eine eingeschränkte Selbstversorgung auf (Karnofsky-Index <70%). Nach gut zwei Jahren waren einige Patienten hingegen auf Hilfe angewiesen. Auf der Basis der in der Nachbeobachtung erfolgten Selbsteinschätzung des Versorgungszustandes kann der Anteil der Patienten mit eingeschränkter Selbstversorgung, entsprechend einem Karnofsky-Index geringer als 70%, abgeschätzt werden und liegt bei 14,2%.

4.4.5 NYHA-Stadium

Im Vergleich zur Einstufung vor der Operation zeigt sich eine durchschnittliche postoperative Verbesserung des NYHA-Stadiums in der Nachbeobachtung um rund eine NYHA-Stufe (Abbildung 13).

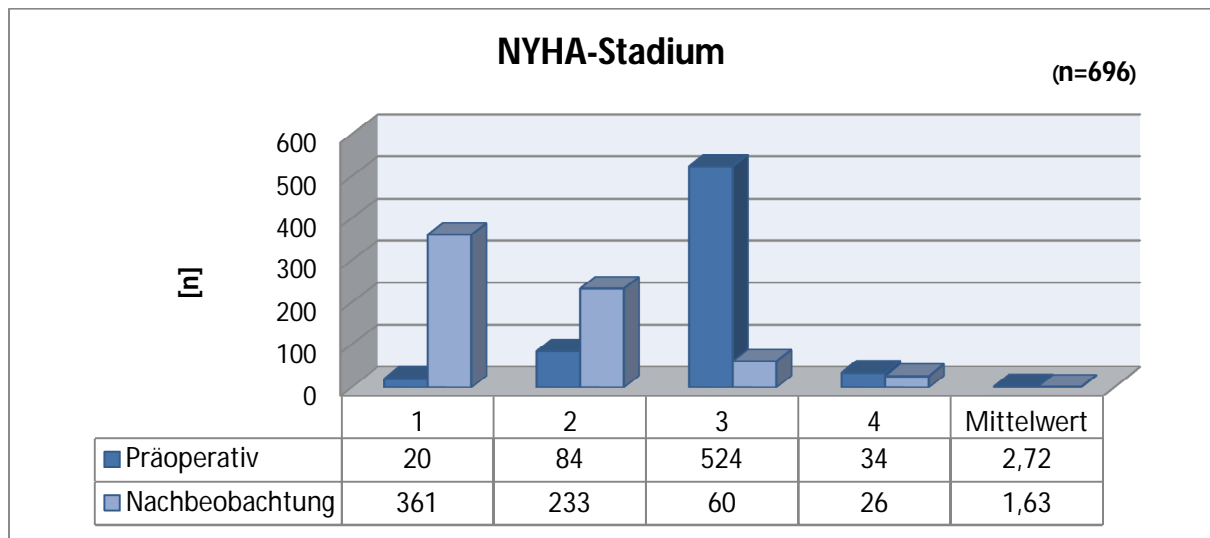


Abbildung 13: NYHA-Stadium

Dieses Säulendiagramm zeigt die Verteilung der Patienten präoperativ und in der Nachbeobachtung auf die vier NYHA-Stadien sowie den jeweiligen Mittelwert.

Auffällig ist hierbei die Verteilung: 80% waren präoperativ NYHA 3 oder 4 zugeteilt, in der Nachbeobachtung waren es 12%. 12% wiesen vor der Operation und bei der Nachbeobachtung das gleiche NYHA-Stadium auf. Bei 32% ergab sich eine Verbesserung um eine Stufe, bei 46% um zwei oder mehr Stufen. Eine Verschlechterung um eine Stufe zeigte sich bei 6% der Patienten, bei 4% verschlechterte sich das NYHA-Stadium sogar um zwei oder mehr Stufen.

4.5 Signifikante Risikofaktoren für das langfristige Outcome

Mittels Kreuztabellen und t-Tests wurde der Einfluss einzelner Parameter auf das langfristige Outcome getestet (Tabelle 24-27). Bei jenen mit einem signifikanten Ergebnis erfolgte dann in einem zweiten Schritt eine multivariate Regressionsanalyse. Anschließend wurde dann mittels ROC-Analyse die prädiktive Wertigkeit des Parameters überprüft.

4.5.1 Tod

Eine Vielzahl von Faktoren wie das Alter, koronare Herzerkrankung oder pulmonale Hypertonie scheinen einen Einfluss auf das längerfristige Outcome im Hinblick auf die *all-cause*-Mortalität zu haben. Allerdings erwiesen sich nur wenige dieser Parameter im Zuge der logistischen Regressionsanalyse als signifikant. Als signifikante Risikoparameter für den Endpunkt Tod in der Nachbeobachtungszeit wurden der Retentionsparameter Cystatin C ($p < 0,00$), eine lange Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($p < 0,00$), ein hohes Alter ($p = 0,001$) und COPD ($p = 0,02$) identifiziert. Tabelle 24 liefert einen Überblick über die Signifikanz der einzelnen Parameter in der bivariaten Analyse sowie der logistischen Regression im Hinblick auf die Vorhersage der langfristigen Mortalität.

Tabelle 24: Signifikanzwerte der bivariaten Analyse und der logistischen Regressionsanalyse für den Endpunkt Tod (Signifikanzniveau $p < 0,05$)

	Tod	p bivariat	p multivariat
Demographie			
	Geschlecht	0,625	
	Alter	0	0,001
	BMI	0,812	
Komorbiditäten	KHK	0,001	0,465
	Herzinsuffizienz	0,614	
	COPD	0	0,02
	Pulmonale Hypertonie	0,005	0,658
	VHF	0,22	
	NYHA-Stadium	0,326	
OP-Art	Vitium	0,188	
	Bypass	0,001	0,725
	Aortal	0,471	
	Pulmonale Thrombendarteriektomie	0,477	
	Kombinationseingriff	0,281	
	Re-OP	0,111	
Komplikationen	Dialyse im Krankenhaus	0	0,489
	AKIN1	0,054	
	AKIN2	0,647	
	AKIN3	0,006	0,131
	NOMI	0	0,238
Laborparameter	Cystatin C	0	0
	Kreatinin	0,011	0,6
	proBNP	0,003	0,597
	CRP	0,007	0,154
	PCT	0,089	
	FGF-23	0,061	
OP-Zeiten	OP-Dauer	0	0,444
	HLM-Dauer	0,011	0,555
	Klemmzeit	0,129	
	Beatmungszeit	0,001	0,278
	Aufenthaltsdauer Intensivstation	0	0
	Aufenthaltsdauer Krankenhaus	0	0,879

4.5.2 Versorgungszustand

Obwohl viele Parameter wie Cystatin C, Operationsdauer oder Beatmungszeit scheinbar einen Einfluss auf den Versorgungszustand haben, zeigt die Regressionsanalyse, dass ein schlechter Versorgungszustand nach der Operation signifikant nur von den präoperativen Faktoren männliches Geschlecht ($p < 0,00$), hohes Alter ($p < 0,00$), langer Krankenhausaufenthalt ($p = 0,013$), Eingriff an der Aorta ($p = 0,025$) und COPD ($p = 0,045$) beeinflusst wird (Tabelle 25).

Tabelle 25: Signifikanzwerte der bivariaten Analyse und der logistischen Regressionsanalyse für den langfristigen postoperativen Versorgungszustand

	Versorgungszustand	p bivariat	p multivariat
Demographie	Geschlecht	0	0
	Alter	0	0
	BMI	0,182	
Komorbiditäten	KHK	0,002	0,796
	Herzinsuffizienz	0,498	
	COPD	0,001	0,045
	Pulmonale Hypertonie	0,006	0,505
	VHF	0,355	
	NYHA-Stadium	0,812	
OP-Art	Vitium	0,348	
	Bypass	0,006	0,699
	Aortal	0,004	0,025
	Pulmonale Thrombendarteriektomie	0,934	
	Kombinationseingriff	0,311	
	Re-OP	0,852	
Komplikationen	Dialyse im Krankenhaus	0	0,159
	AKIN1	0,061	
	AKIN2	0,087	
	AKIN3	0,481	
	NOMI	0	0,877
Laborparameter	Cystatin C	0	0,075
	Kreatinin	0,145	
	proBNP	0,124	
	CRP	0,071	
	PCT	0,848	
	FGF-23	0,474	
OP-Zeiten	OP-Dauer	0,042	0,068
	HLM-Dauer	0,26	
	Klemmzeit	0,292	
	Beatmungszeit	0,007	0,905
	Aufenthaltsdauer ITS	0,002	0,669
	Aufenthaltsdauer KH	0,001	0,013

4.5.3 Subjektiver Gesundheitszustand

Laut der Analyse schätzten Männer ($p<0,0$), ältere Patienten ($p=0,001$), an der Aorta operierte Patienten ($p=0,016$), Patienten mit hohen präoperativen FGF-23-Werten ($p=0,043$) sowie Patienten, die postoperativ eine lange Zeit intensivpflichtig waren ($p<0,0$), ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 1 bis 100 wesentlich schlechter ein als andere Studienteilnehmer (Tabelle 26). Eine Reihe weiterer Parameter wie CRP, Vorhofflimmern oder BMI wurden in der Regressionsanalyse für nicht signifikant befunden.

Tabelle 26: Signifikanzwerte der bivariaten Analyse und der logistischen Regressionsanalyse für den langfristigen postoperativen subjektiven Gesundheitszustand

	Gesundheitszustand	p bivariat	p multivariat
Demographie			
	Geschlecht	0	0
	Alter	0	0,001
	BMI	0,043	0,126
Komorbiditäten	KHK	0,105	
	Herzinsuffizienz	0,164	
	COPD	0,004	0,051
	Pulmonale Hypertonie	0,078	
	Vorhofflimmern	0,006	0,136
	NYHA-Stadium	0,054	
OP-Art	Vitium	0,092	
	Bypass	0,389	
	OP an der Aorta	0,001	0,016
	Pulmonale Thrombendarteriektomie	0,394	
	Kombinationseingriff	0,294	
	Re-Operation	0,332	
Komplikationen	Dialyse im Krankenhaus	0	0,141
	AKIN1	0,285	
	AKIN2	0,503	
	AKIN3	0,995	
	NOMI	0,016	0,082
Laborparameter	Cystatin C	0	0,867
	Kreatinin	0,083	
	proBNP	0,105	
	CRP	0,024	0,221
	PCT	0,051	
	FGF-23	0,013	0,043
OP-Zeiten	OP-Dauer	0,61	
	HLM-Dauer	0,616	
	Klemmzeit	0,155	
	Beatmungszeit	0	0,594
	Aufenthaltsdauer ITS	0	0
	Aufenthaltsdauer KH	0	0,168

4.5.4 Weitere Endpunkte

Weitere Endpunkte die in der Nachbeobachtung erfasst und analysiert wurden, sind das Auftreten jeglicher Endpunkte (außer Tod und Dialyse), das Bestehen eines Diabetes mellitus, Dialysepflicht, hohes NYHA-Stadium (NYHA Stadium 3 oder 4) sowie Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz oder anderen Ursachen. In Tabelle 27 sind lediglich signifikante Parameter und die Nierenfunktionsparameter Cystatin C und Kreatinin sowie proBNP und FGF-23 für den jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Tabelle 27: Signifikanzwerte der bivariaten Analyse und der logistischen Regressionsanalyse für die weiteren Endpunkte

Endpunkte	Parameter	p bivariat	p multivariat
Jeglicher Endpunkt	Geschlecht	0,018	0,03
	Alter	0,001	0,003
	VHF	0,008	0,026
	proBNP	0,033	0,015
	Pulmonale Hypertonie	0,032	0,167
	OP an der Aorta	0,023	0,127
	Cystatin C	0,132	
	Kreatinin	0,48	
	FGF-23	0,108	
Diabetes	Alter	0	0
	Geschlecht	0,009	0,03
	BMI	0	0
	Bypass	0	0,001
	Vitium	0,006	0,58
	OP an der Aorta	0,026	0,588
	KHK	0	0,981
	Pulmonale Hypertonie	0,045	0,188
	Dialyse im KH	0,02	0,483
	Kreatinin	0,814	
	Cystatin C	0,32	
	proBNP	0,416	
	FGF-23	0,45	

Dialyse	Kreatinin	0,001	0
	Dialyse im KH	0,001	0
	Geschlecht	0,048	0,221
	Nicht-okklusive Mesenterialischämie	0,038	0,62
	Cystatin C	0	0,623
	proBNP	0,001	0,547
	PCT	0,019	0,962
	Aufenthalt KH	0,036	0,603
	FGF-23	0,06	
NYHA-Stadium in der Nachbeobachtung	Alter	0	0,01
	BMI	0,015	0,02
	COPD	0,001	0,013
	VHF	0,001	0,016
	OP an der Aorta	0,02	0,123
	Geschlecht	0,033	0,093
	Kreatinin	0,848	
	Cystatin C	0,113	
	proBNP	0,753	
	FGF-23	0,65	
Krankenhaus-Aufenthalt aufgrund Herzinsuffizienz	VHF	0	0
	KHK	0,008	0,015
	Pulmonale Hypertonie	0,021	0,077
	Alter	0,003	0,167
	OP-Dauer	0,041	0,067
	Beatmungsdauer	0	0,552
	Aufenthalt ITN	0,008	0,597
	Kreatinin	0,785	
	Cystatin C	0,24	
	proBNP	0,68	
	FGF-23	0,799	
Krankenhaus-Aufenthalt aufgrund anderer Gründe	Alter	0,014	0,021
	VHF	0,005	0,017
	Pulmonale Hypertonie	0,019	0,035
	Re-OP	0,037	0,007
	ProBNP	0,004	0,001
	OP an der Aorta	0,032	0,12
	Geschlecht	0,042	0,069
	AKIN1	0,049	0,117
	Kreatinin	0,545	
	Cystatin C	0,168	
	FGF-23	0,142	

Als signifikante Risikoparameter für das Auftreten jeglichen Ereignisses stellten sich ein hohes Alter ($p=0,003$), ein präoperativ hoher proBNP-Spiegel ($p=0,015$), vor der Operation bekanntes Vorhofflimmern ($p=0,026$) sowie männliches Geschlecht ($p=0,03$) heraus. Für pulmonale Hypertonie und Operation an der Aorta ergab die Regressionsanalyse keine Signifikanz.

Postoperativ an Diabetes leiden signifikant häufiger ältere Patienten ($p<0,0$), Männer ($p=0,03$), Patienten mit hohem BMI ($p<0,0$) und Bypass-operierte Patienten ($p=0,001$).

Dialysepflicht in der Nachbeobachtungszeit tritt signifikant häufiger bei Patienten mit präoperativ hohem Kreatininwert ($p<0,0$) und Dialyse während des Krankenhausaufenthaltes ($p<0,0$) auf.

Signifikante Risikofaktoren für ein postoperativ hohes NYHA-Stadium sind hohes Alter ($p=0,01$), ein hoher BMI ($p=0,02$), COPD ($p=0,013$) und Vorhofflimmern ($p=0,016$). Das Geschlecht und ein Eingriff an der Aorta verlieren im Zusammenspiel mit den anderen Faktoren an Signifikanz.

An Vorhofflimmern ($p=0,004$) und an KHK ($p=0,014$) erkrankte Patienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte zur Behandlung einer Herzinsuffizienz.

Krankenhausaufenthalte aufgrund anderer Gründe werden signifikant beeinflusst durch Alter ($p=0,021$), Vorhofflimmern ($p=0,017$), pulmonale Hypertonie ($p=0,035$), Re-Operation ($p=0,007$) und ein hohes präoperatives proBNP ($p=0,001$).

4.5.5 Zwischenbilanz

Im Rahmen der Auswertung wurden in Regressionsanalysen insgesamt 15 präoperative und 17 Parameter zu Operation und Krankenhausaufenthalt in Bezug auf insgesamt neun Endpunkte der Nachbeobachtungsphase untersucht. In Tabelle 28 sind alle Parameter zusammengefasst, die als signifikant für die nebenstehenden Endpunkte der Nachbeobachtung bzw. für das längerfristige postoperative Outcome identifiziert wurden.

Tabelle 28: Zwischenbilanz; Signifikante Parameter und zugehörige Endpunkte

	Signifikante Parameter	Endpunkte des längerfristigen Outcomes
Demographie	Männliches Geschlecht	Versorgungszustand Gesundheitszustand Jeglicher Endpunkt Diabetes in der Nachbeobachtung
	Alter	Tod Versorgungszustand Gesundheitszustand Jeglicher Endpunkt Diabetes in der Nachbeobachtung NYHA-Stadium in der Nachbeobachtung Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen
	BMI	Diabetes in der Nachbeobachtung NYHA-Stadium in der Nachbeobachtung
Komorbiditäten	KHK	Krankenhaus-Aufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz
	COPD	Tod Versorgungszustand NYHA-Stadium in der Nachbeobachtung
	Pulmonale Hypertonie	Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen
	Vorhofflimmern	Jeglicher Endpunkt NYHA-Stadium in der Nachbeobachtung Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen
OP-Art	Bypass	Diabetes in der Nachbeobachtung
	OP an der Aorta	Versorgungszustand Gesundheitszustand
	Re-OP	Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen
Kompl.		
	Dialysepflicht im Krankenhaus	Dialysepflicht in der Nachbeobachtung
Laborparameter	Cystatin C	Tod
	Kreatinin	Dialysepflicht in der Nachbeobachtung
	proBNP	Jeglicher Endpunkt Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen
	FGF-23	Gesundheitszustand
OP-Zeiten	Aufenthaltsdauer Intensivstation	Tod Gesundheitszustand
	Aufenthaltsdauer Krankenhaus	Versorgungszustand

Es zeigt sich, dass demographische Faktoren einen sehr großen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte haben. So ergab sich für männliches Geschlecht sowie das Alter ein signifikanter Einfluss auf viele Endpunkte der Nachbeobachtung. Bei den Komorbiditäten erwiesen sich vor allem Vorhofflimmern und COPD als wichtige Einflussfaktoren auf zahlreiche Endpunkte. KHK und pulmonale Hypertonie konnten als signifikante Risikofaktoren für nachfolgende Krankenhausaufenthalte identifiziert werden.

Operationen an der Aorta zeigten einen Einfluss auf das längerfristige Outcome im Hinblick auf Gesundheits- und Versorgungszustand, Krankenhausaufenthalte aus anderen Gründen traten vermehrt bei Patienten nach einer Re-Operation auf und Bypass-operierte Patienten litten in der Nachbeobachtungsphase signifikant häufiger an Diabetes.

Ein präoperativ erhöhtes Cystatin C konnte als Risikofaktor für die längerfristige postoperative Mortalität identifiziert werden, ein präoperativ erhöhter Kreatininwert für das Auftreten einer Dialysepflicht. Patienten mit hohem präoperativen proBNP mussten aus anderen, nicht kardiovaskulären Gründen, vermehrt postoperativ ins Krankenhaus und hatten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines der untersuchten Endpunktes während der Nachbeobachtung. Die Höhe des präoperativen FGF-23 war negativ assoziiert mit dem längerfristigen Gesundheitszustand. Ein langer Intensivaufenthalt im Rahmen der initialen Operation wirkte sich nachteilig auf Sterberate und Gesundheitszustand aus, ein langer Krankenhausaufenthalt auf den Versorgungszustand.

4.5.6 EuroScore II und Homcas-Score

Im Folgenden war es auch von Interesse zu prüfen ob der klinisch bereits seit langem etablierte EuroScore II einen signifikanten Einfluss auf die in dieser Studie untersuchten mittelfristigen Endpunkte hat. Hierzu wurde ein t-Test durchgeführt. Gegenübergestellt in Tabelle 29 ist das Ergebnis des EuroScore II mit dem des Homcas-Scores. Es zeigte sich, dass der EuroScore signifikanten Einfluss auf die Mortalität, den Versorgungszustand und die mittelfristige Dialysepflicht hat. Interessanterweise beeinflusst der Homcas-Score neben Mortalität und Versorgungszustand auch das Auftreten jeglichen Endpunkts, Diabetes in der Nachbeobachtung, Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz oder aus anderen Gründen sowie das NYHA-Stadium.

Tabelle 29: Signifikanzwerte der bivariaten Analyse zur prädiktiven Wertigkeit des EuroScore II und des Homcas-Score für verschiedene Endpunkte (Signifikanzniveau $p < 0,05$)

	p bivariat
Tod	
EuroScore II	0
Homcas-Score	0
Versorgungszustand	
EuroScore II	0,005
Homcas-Score	0
Gesundheitszustand	
EuroScore II	0,956
Homcas-Score	0,054
Jeglicher Endpunkt	
EuroScore II	0,671
Homcas-Score	0,013
Diabetes in der Nachbeobachtung	
EuroScore II	0,75
Homcas-Score	0
Dialyse in der Nachbeobachtung	
EuroScore II	0,036
Homcas-Score	0,051
NYHA-Stadium in der Nachbeobachtung	
EuroScore II	0,362
Homcas-Score	0,008
Krankenhaus-Aufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz	
EuroScore II	0,196
Homcas-Score	0,018
Krankenhaus-Aufenthalt aufgrund anderer Gründe	
EuroScore II	0,939
Homcas-Score	0,039

4.5.7 ROC-Analyse

Nachfolgend wurde für alle signifikanten Parameter aus der logistischen Regressionsanalyse mittels ROC-Analysen die prognostische Wertigkeit für die Vorhersage des jeweiligen Endpunktes untersucht. Mit eingeflossen sind auch EuroScore II und Homcas-Score, sofern diese in der bivariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis lieferten.

Tabelle 30 zeigt für alle Parameter die ermittelte Fläche unter der Kurve (AUC).

Tabelle 30: Ergebnisse der ROC-Analysen für verschiedene Endpunkte

Endpunkt	Signifikante Parameter	AUC
Tod	Alter	0,697
	COPD	0,566
	Cystatin C	0,742
	Aufenthaltsdauer Intensivstation	0,694
	EuroSCORE II	0,729
	Homcas-Score	0,688
schlechter Versorgungszustand	Geschlecht	0,65
	Alter	0,763
	COPD	0,543
	OP an der Aorta	0,425
	Aufenthaltsdauer Krankenhaus	0,642
	Homcas-Score	0,711
Gesundheitszustand <50	Geschlecht	0,566
	Alter	0,654
	OP an der Aorta	0,444
	FGF-23	0,656
	Aufenthaltsdauer Intensivstation	0,614
Jeglicher Endpunkt	Geschlecht	0,54
	Alter	0,576
	Vorhofflimmern	0,469
	proBNP	0,499
Diabetes in der Nachbeobachtung	Alter	0,65
	Geschlecht	0,556
	BMI	0,624
	Bypass	0,611
	Homcas-Score	0,614
Dialysepflicht in der Nachbeobachtung	Kreatinin	0,927
	Dialyse im Krankenhaus	0,573
NYHA-Stadium 3-4	Alter	0,6
	BMI	0,587
	COPD	0,549
	Vorhofflimmern	0,442
Krankenhausaufenthalt aufgrund Herzinsuffizienz	Vorhofflimmern	0,358
	KHK	0,631
Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen	Alter	0,566
	Vorhofflimmern	0,467
	Pulmonale Hypertonie	0,544
	Re-OP	0,526
	proBNP	0,494
	Homcas-Score	0,545

In der ROC-Analyse zeigten Cystatin C (AUC: 0,742) und der EuroSCORE II (AUC: 0,729) eine gute prognostische Wertigkeit im Hinblick auf die längerfristige postoperative Mortalität. Wenngleich auch einige andere Parameter als unabhängige Risikofaktoren für das Langzeitüberleben identifiziert worden waren, ergab sich für diese in der ROC-Analyse dennoch keine gute prognostische Wertigkeit.

Der Versorgungszustand wird am besten durch das Alter (AUC: 0,763) und den Homcas-Score (AUC: 0,711) vorausgesagt.

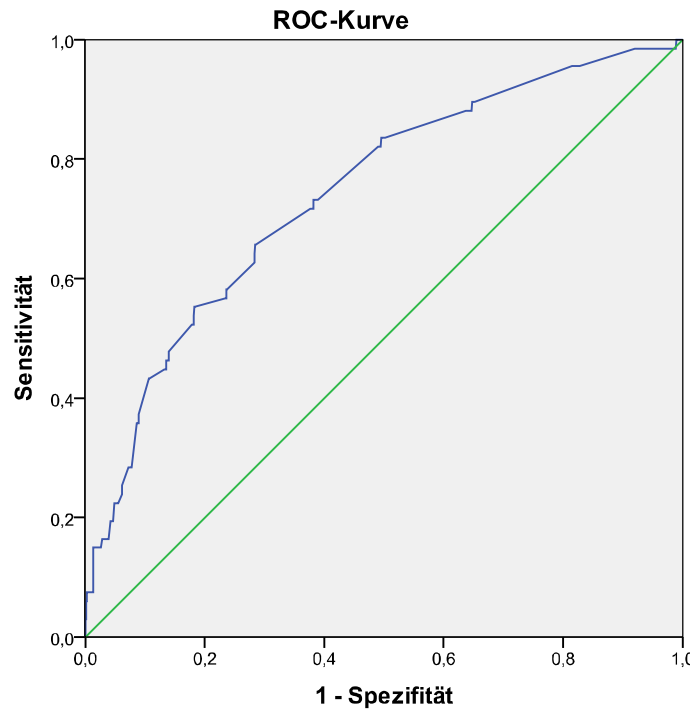
Ein schlechter subjektiver Gesundheitszustand kann durch keinen der zuvor gefundenen Parameter wirklich vorhergesagt werden ($AUC \leq 0,656$), wenngleich das Alter, FGF-23 und auch die initiale postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation eine gewisse prognostische Tendenz vermuten lassen (AUC 0,614-0,656).

Das Auftreten eines jeglichen Endpunktes und ein Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen konnte durch keinen der Parameter vorhergesagt werden ($AUC \leq 0,576$), auch wenn diese als Risikofaktoren für ein Auftreten dieser Endpunkte identifiziert worden waren. Ganz ähnlich verhält es sich mit dem Endpunkt Diabetes in der Nachbeobachtungsphase ($AUC \leq 0,65$).

Kreatinin zeigt in der ROC-Analyse eine sehr hohe prädiktive Wertigkeit für die Vorhersage einer langfristigen Dialysepflicht nach der Operation (AUC: 0,927).

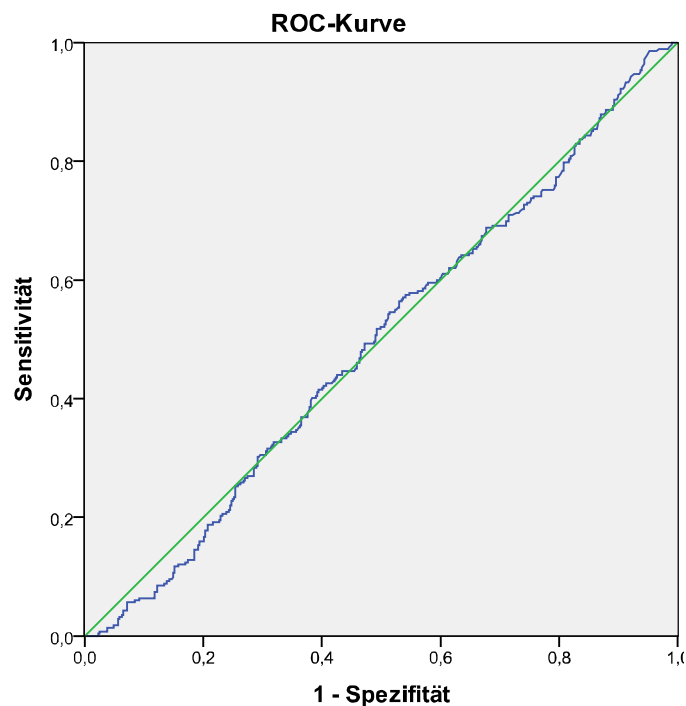
Die Vorhersage eines hohen postoperativen NYHA-Stadiums ist bei allen getesteten Parametern unzuverlässig ($AUC \leq 0,6$).

Beispielhaft sind nachfolgend die ROC-Kurve für Cystatin C als Parameter mit guter prädiktiver Wertigkeit für den Endpunkt Tod (Abbildung 14) und die ROC-Kurve für proBNP als Parameter mit sehr schlechter Vorhersagekraft für Krankenhausaufenthalte aus anderen Gründen (Abbildung 15) aufgeführt.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 14: ROC-Kurve Cystatin C und Tod; In der ROC-Analyse ergibt sich eine gute Sensitivität für den präoperativen Cystatin C-Wert in Bezug auf die langfristige Mortalität (AUC: 0,742)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 15: ROC-Kurve proBNP und Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen
In der ROC-Analyse ergibt sich eine schlechte Sensitivität für den präoperativen proBNP-Wert in Bezug auf die Vorhersage von Krankenhausaufenthalten aus anderen Gründen (AUC: 0,494)

4.5.8 Zusammenfassung III

In der Literatur wurden eine Vielzahl von Parametern untersucht und identifiziert, um das Auftreten postoperativer Komplikationen oder des Todes vorhersagen zu können. Analog hierzu wurde in dieser Studie untersucht, welche dieser prä- und perioperativen Parameter eine Abschätzung des längerfristigen postoperativen Outcomes ermöglichen können. Neben dem Endpunkt Tod sollten dabei auch Organfunktionen wie die Herzinsuffizienz und die Lebensqualität erfasst werden. Ziel dieser Arbeit sollte die Identifikation von Parametern sein, die es ermöglichen ein längerfristig negatives Outcome vorherzusagen.

Den Studienergebnissen zufolge spielt die präoperative Nierenfunktion eine bedeutende Rolle für das längerfristige Outcome. Hierbei zeigten sich Unterschiede im Hinblick auf den zugrunde gelegten Parameter. Als besonders guter prognostischer Parameter erwies sich das Cystatin C, welches die beste prädiktive Wertigkeit für die Vorhersage des Todes in der Zeit rund zwei Jahre nach einer Herzoperation besitzt.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion präoperativ erhöht das Risiko nach der Operation dialysepflichtig zu werden, was sich anhand des präoperativen Kreatininwertes deutlich zeigte.

Die beiden Scores, der EuroSCORE II und der Homcas-Score, basieren auf 18 bzw. 4 verschiedenen Parametern. Dennoch ergab sich mit diesen keine wirkliche Verbesserung der langfristigen Prognose von Überlebensrate oder Versorgungs- und Gesundheitszustand verglichen mit einzelnen präoperativen Werten, insbesondere im Vergleich zur Nierenfunktion. Allenthalben ergab sich für einzelne Endpunkte eine etwas bessere prognostische Wertigkeit einzelner Parameter oder der Scores, eine klare Tendenz oder Überlegenheit von Scores oder einem präoperativen Parameter konnte aber nicht wirklich ausgemacht werden.

Einzelne präoperative Laborparameter scheinen demzufolge eine vergleichbare prognostische Wertigkeit für das längerfristige postoperative Outcome zu besitzen wie die untersuchten Scores. Insbesondere zeigte sich dies bei den Parametern der renalen Funktion sowie dem Alter.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die präoperative Nierenfunktion oder andere prä- und perioperative Parameter den längerfristigen postoperativen Gesundheits- und Versorgungszustand bei Patienten nach einer elektiven Herz-Thorax-Operation vorhersagen können.

Hierzu wurde nach einer mittleren postoperativen Beobachtungsdauer von 817 Tagen bzw. 2,2 Jahren ein strukturiertes Telefoninterview durchgeführt. In die initiale Studie wurden 865 Patienten mit einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff unter geplantem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eingeschlossen. 28 dieser Patienten verstarben unmittelbar postoperativ, bei den übrigen 837 konnten im Rahmen dieser Auswertung Informationen zu insgesamt 764 Patienten (91,3%) erhoben werden. 68 Patienten waren im Beobachtungszeitraum verstorben, der Großteil davon kardiovaskulär bedingt. 319 Patienten mussten während der Nachbeobachtungszeit stationär in einem Krankenhaus behandelt werden.

Der subjektive Versorgungs- und Gesundheitszustand entwickelte sich postoperativ bei vielen Patienten diskrepant: Die Leistungsfähigkeit nahm bei einem Großteil der Patienten zu, somit verbesserte sich die Belastungsdyspnoe im Mittel um eine NYHA-Stufe.

Bezüglich der renalen Funktion zeigte sich dagegen ein Verlust der durchschnittlichen eGFR um 9,2 ml/min verglichen mit der präoperativen Clearance. Fünf Patienten wurden sogar dialysepflichtig.

Auch der Versorgungszustand verschlechterte sich bei einigen Patienten. Präoperativ konnten sich fast alle Studienteilnehmer selbst versorgen (98,1%, festgemacht am Karnofsky-Index), postoperativ hingegen benötigten 14% der Patienten Hilfe im Haushalt oder lebten im Pflegeheim.

Ebenso ergab sich bei der subjektiven Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes auf einer Skala von 0-100 Punkten zwei Jahre nach der Operation ein diskrepantes Bild: 44% der Patienten schätzten ihren Gesundheitszustand als gut oder sehr gut ein (≥ 80 Punkte), 35% als befriedigend (50-79 Punkte) und 4% gaben einen schlechten oder sehr schlechten Zustand an (≤ 20 Punkte).

Im Rahmen der Auswertung wurden prä- und perioperative Parameter gesucht, welche eine ungünstige langfristige Entwicklung vorhersagen bzw. beeinflussen können. Hierbei konnten die Nierenfunktion und das Alter als relevante, unabhängige Prädiktoren bzw. Risikofaktoren identifiziert werden.

Die Bewertung des präoperativen Gesundheitsstatus sowie des operativen Risikos erfolgt klinisch in der Regel auf Basis des Alters, des klinischen Zustands in Form des Karnofsky-Index sowie objektiver Parameter wie der Herzfunktion oder der Art der geplanten Operation bzw. anhand des EuroSCORE. Die präoperative renale Funktion scheint hierbei ein besonders wichtiger Parameter zu sein, um das längerfristige Outcome nach einem kardiochirurgischen Eingriff abschätzen zu können. Eine stärkere Gewichtung der renalen Funktion bei der präoperativen Abschätzung des klinischen Zustandes könnte eventuell hilfreich sein, um den langfristigen postoperativen Gesundheits- und Versorgungszustand nach einer Herz-Thorax-Operation zu verbessern.

5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Nachbeobachtung ist im Hinblick auf die Geschlechterverteilung und das Alter vergleichbar mit dem anderer Studien an kardiochirurgisch operierten Patienten: 69,8% der Studienteilnehmer waren männlich (vs. 68,8%) und das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Befragung lag bei 66,3 Jahren (vs. 64,6 Jahre) [62].

Allerdings bestehen die Nebenerkrankungen betreffend Abweichungen: Zum Beispiel litten vergleichsweise viele Studienteilnehmer an arterieller Hypertonie (88% vs. 52,9%) [63]. Auch der Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz liegt höher als in anderen Studien (86% vs. 16,1% bzw. 26,2%) [15,64]. Entsprechend liegt auch das durchschnittliche präoperative NYHA-Stadium im Mittel höher (2,7 vs. 2,31) [65].

Obwohl die präoperative GFR mit 71,6 ml/min/1,73m² vergleichbar mit der anderer Studien ist [15], waren präoperativ vergleichsweise weniger Patienten dialysepflichtig (2% vs. 4,7%) [66].

Überdies unterscheidet sich die Studie bezüglich der durchgeführten Operationen deutlich von anderen. Der Großteil der vorangegangenen Studien bezieht sich nur auf einzelne OP-Verfahren wie z.B. Bypass-OP [67], wohingegen in die vorliegende Studie verschiedene Operationen eingegangen sind.

Darüber hinaus unterscheidet sich das Operationsspektrum auch von den Studien, die ebenfalls ein gemischtes Operationsspektrum untersuchten. In diesen nehmen Operationen an den Herzklappen einen deutlich geringeren Anteil ein als in der vorliegenden Untersuchung, in der die Herzklappen-Operation der häufigste Eingriff war (70% vs. 25,8%) [15].

Überdies liegt der Anteil von Operationen an der Aorta mit 29% deutlich über dem in der Literatur angegebenen Anteil (vs. 5,4%) [63]. Daneben wurden auch mehr kombinierte Operationen durchgeführt (33% vs. 15,9%) [15]. Re-Operationen wurden ebenfalls aufgenommen. Diese Operationen, aber auch das etwas schwerer kranke Patientengut, führen zu einem höheren Anteil an Hochrisikopatienten als in anderen Studien. Der logistische EuroSCORE II lag im Mittel bei 9,3% (vs. 2%) [68].

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist das mit 26% vergleichsweise seltenere Auftreten eines postoperativen akuten Nierenversagens in dieser Studie (vs. 36% bzw. 43%) [23,69], obwohl das eingeschlossene Patientenkollektiv eine präoperativ vergleichbare renale Funktion aufweist und der Anteil von Hochrisikoeingriffen in den anderen Studien eher niedriger liegt. Wie diese Diskrepanz zur Literatur erklärt werden kann, lässt sich nicht aus den Daten dieser Studie ableiten. Die postoperative Antikoagulation sowie das diagnostische, klinische und therapeutische Vorgehen beim Verdacht auf eine nonokklusive Mesenterialischämie unterscheidet sich jedoch im Vergleich zu anderen Zentren: Bei rund 20% der Patienten wurde anstelle von Heparin Argatroban für die Antikoagulation verwendet. Beim klinischen Verdacht auf eine Mesenterialischämie erfolgte konsequent eine angiographische Sicherung dieser Diagnose und ggf. die selektive therapeutische Applikation von Vasodilatoren. Daher liegt der Anteil dieser diagnostizierten Komplikation mit ca. 9% deutlich über dem in der Literatur berichteten Prozentsatz von rund 0,5-1% aller herzchirurgischen Operationen [1,70]. Andererseits ist die Mortalität durch NOMI deutlich geringer als in anderen Studien (21,5% vs. 68%) [1]. Daher ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in der Antikoagulation und im Hinblick auf die Diagnostik und Therapie der nonokklusiven Mesenterialischämie möglicherweise eine Erklärung des geringeren Auftretens eines postoperativen Nierenversagens sein könnten.

Zusammengefasst sind die Patienten in der vorliegenden Studie präoperativ mit anderen Populationen vergleichbar. Große Unterschiede weist aber das Operationsspektrum auf, das deutlich mehr Hochrisikoeingriffe einschließt. Dennoch kam es postoperativ seltener zum akuten Nierenversagen als in anderen Studien.

5.2 Tod und kardiovaskuläre Ereignisse in der Nachbeobachtungszeit

Die Überlebensrate zum Ende der Nachbeobachtungszeit liegt in dieser Studie bei 91,1%, was vergleichbar mit anderen Studien zur langfristigen Mortalität nach einer Herz-Operation ist, bei denen eine 3-Jahres-Überlebensrate von rund 92% auftrat [16].

Stellt man die überlebenden den verstorbenen Studienteilnehmern gegenüber, so waren letztere zur Zeit der Operation im Mittel älter, litten häufiger an schweren Komorbiditäten oder hatten schlechtere präoperative Nieren- und Entzündungswerte. Zudem waren die Operationsdauer, die Einsatzdauer der Herz-Lungen-Maschine oder der Beatmung, aber auch die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, Überwachungsstation und im Krankenhaus länger. Darüber hinaus traten bei den verstorbenen Patienten häufiger postoperative Komplikationen auf.

Der Großteil der Todesfälle war kardiovaskulär bedingt (38%), was den Angaben des statistischen Bundesamtes für Deutschland im Jahr 2014 bezüglich der Häufigkeiten der Todesursachen entspricht (38,9%) [71], wenngleich bei einer vergleichbaren Studie diese Todesursache bei 50,7% der Fälle vorlag [53]. Dieser Unterschied dürfte einerseits auf den etwas unterschiedlichen Operationsindikationen beruhen, andererseits auch darauf, dass in der vorliegenden Studie in 28% der Todesfälle keine Angaben zur Todesursache gemacht werden konnten.

Bei 10,8% der überlebenden Patienten traten in der Nachbeobachtungszeit kardiovaskuläre Ereignisse auf. Eine ähnliche Studie an Bypass-operierten Patienten verzeichnete bei 21% der Patienten kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb von 2,5 Jahren postoperativ [53]. Aufgrund der unterschiedlichen Operationsindikationen kann man trotz dieser formalen Unterschiede aber von einem ähnlichen Ergebnis sprechen. Ungeachtet der zugrundeliegenden Operation wird das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen auch wesentlich vom Lebensalter bestimmt. So liegt bei älteren Patienten über 60 Jahren die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse unabhängig von einer Operation deutlich höher (50,1%), allerdings innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zehn Jahren [72].

Die Vergleichbarkeit von Studien zum längerfristigen Outcome nach einem kardiochirurgischen Eingriff wird auch dadurch erschwert, dass nicht einheitlich definiert ist, welche kardiovaskulären Ereignisse in das Outcome als *MACE* (*major adverse cardiovascular events*) einfließen müssen [55].

In der vorliegenden Studie ergab sich das Alter als unabhängiger Risikoparameter für die längerfristige *all-cause*-Mortalität ($p=0,001$; AUC: 0,697).

Somit haben ältere Patienten ein signifikant höheres Risiko in den Jahren nach einer Herz-Operation zu versterben. Vorangegangene Studien an älteren Patienten ergaben ebenfalls erhöhte Mortalitätsraten nach kardiochirurgischen Operationen im Vergleich zu jüngeren Menschen [73]. Dies entspricht einer gewissen biologischen Normalität, lässt aber auch den Schluss zu, dass insbesondere bei älteren Patienten eine konsequente präoperative Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen muss und die Operationsindikation streng gestellt werden sollte. Neben dem Alter kommt der Nierenfunktion eine große Bedeutung im Hinblick auf das langfristige Outcome zu. Zahlreiche Studien belegen, dass eine schlechte präoperative Nierenfunktion zu einer langfristig erhöhten Mortalität [16–19,53] sowie zu einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse [17,20–22,53] führt. Darüberhinaus hat eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion ein vermehrtes Auftreten von postoperativen Nierenversagen zur Folge [74,75], wodurch wiederum die langfristige Mortalitätsrate gesteigert wird [4,5,23,24].

In dieser Studie erwies sich insbesondere Cystatin C als unabhängiger Risikoparameter für die längerfristige *all-cause*-Mortalität nach einem kardialen Eingriff ($p < 0,00$) mit einer hierfür guten prognostischen Wertigkeit (AUC: 0,742). Bemerkenswert ist, dass dieser einzelne Parameter sogar eine geringfügig bessere prognostische Wertigkeit zeigte als der EuroSCORE II, der 18 verschiedene Merkmale umfasst ($p < 0,00$; AUC: 0,729). Soweit die Literaturrecherche ergab, wurde die Cystatin C bedingte langfristige Mortalität infolge eines kardialen Eingriffs bislang noch nicht untersucht. Das Ergebnis wird aber durch vergleichbare Untersuchungen gestützt, welche unabhängig von einer Operation die prognostische Wertigkeit von Cystatin C in verschiedenen Situationen und Populationen auf das langfristige Überleben analysierten. So wurde unter anderem gezeigt, dass Cystatin C ein guter Vorhersageparameter für die langfristige Mortalität bei alten Menschen [37] sowie bei Patienten mit chronischen Leiden wie peripherer arterieller Verschlusskrankheit [76], Herzinsuffizienz [77,78], KHK [38] oder chronischer Niereninsuffizienz [39] ist. Eine Studie von Peralta et al. zeigte, dass mittels Cystatin C die Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für Niereninsuffizienz-assoziierte Komplikationen wie Tod oder kardiovaskuläre Ereignisse möglich ist [44].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Patienten, die präoperativ älter und klinisch kränker waren sowie diejenigen mit langwierigen Operationen und postoperativen Komplikationen, ein schlechteres langfristiges Outcome aufwiesen.

Dabei spielt das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen insbesondere bei zunehmendem Lebensalter eine wesentliche Rolle. Die Unterschiede zu anderen Studien bezüglich dieser Aspekte dürften sich dabei überwiegend durch das unterschiedliche Operationsspektrum erklären. Eine herausragende Rolle als Prädiktor für das Outcome kommt der präoperativen renalen Funktion zu, insbesondere dem Cystatin C.

5.3 Renale Funktion

Die Nierenfunktion determiniert das Risiko der terminalen Niereninsuffizienz innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion haben folglich ein höheres Risiko dialysepflichtig zu werden als Patienten mit einer normalen Nierenfunktion [79]. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob dieser Prozess durch eine kardiochirurgische Operation möglicherweise beschleunigt oder aber verzögert wird.

Ein Vergleich der präoperativen Nierenfunktion mit derjenigen am Ende der Beobachtungsperiode ergab einen durchschnittlichen Clearance-Verlust von im Mittel 9,2 ml/min/1,73m². Diese Abnahme der GFR übersteigt die von Cohen et al. beschriebene natürliche GFR-Abnahme mit dem Alter von durchschnittlich $0,97 \pm 0,02$ ml/min/1,73m² pro Jahr deutlich [80]. Hieraus ergibt sich der Schluss, dass verglichen mit der natürlichen GFR-Abnahme im Alter der Nierenfunktionsverlust nach einer kardiochirurgischen Operation innerhalb von zwei Jahren rund vierfach beschleunigt wird.

Postoperativ trat bei 27 Patienten (3,5%) ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen auf. Fünf dieser Patienten blieben dialysepflichtig. Von den zwölf Patienten, die präoperativ dialysepflichtig waren, starb die Hälfte in der *follow-up*-Zeit. Dies unterstreicht die erhöhte postoperative Mortalitätsrate bei Dialysepatienten, wie sie auch nach allgemeinchirurgischen Operationen festgestellt wurde [81]. Im Vergleich zu anderen Studien ist der Anteil der permanent dialysepflichtig bleibenden Patienten aber gering (18,5% der postoperativ dialysepflichtigen Patienten). In einer vergleichbaren Studie von Lim et al. an Bypass-operierten Patienten war zwar die Prävalenz der postoperativen Dialysepflicht sehr ähnlich (3,7% der operierten Patienten), aber 38,9% davon blieben im Beobachtungszeitraum von im Mittel 44,2 Monaten dialysepflichtig [82].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion, festgemacht am Kreatinin- ($p > 0,00$) oder am Cystatin C-Wert ($p = 0,015$), als Risikofaktor für einen starken GFR-Abfall (> 20 ml/min) fungiert.

Zudem zeigte sich ein hoher präoperativer Kreatininspiegel als unabhängiger Prognoseparameter und Prädiktor, nach einer kardialen Operation langfristig dialysepflichtig zu werden ($p < 0,00$; AUC: 0,928). Allerdings ist die Zahl der postoperativ neu dialysepflichtig gewordenen Patienten mit $n=5$ gering.

Für Patienten mit postoperativem akuten Nierenversagen nach ACVB zeigte sich bei Lim et al. ebenfalls ein präoperativ hoher Kreatininwert als Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz und Dialysepflicht [82].

Andere Studien zeigten, dass ein hohes präoperatives Kreatinin ein erhöhtes Risiko für ein postoperatives akutes Nierenversagen birgt [75,83], welches wiederum ein Risikofaktor für eine chronische Niereninsuffizienz ist [84,85]. Zudem wurde auch ein postoperativer Kreatininanstieg als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz beschrieben [86].

Neben der Beurteilung der renalen Funktion anhand der Clearance sollte in der vorliegenden Studie auch der Volumenhaushalt beurteilt werden, da eine nachlassende renale Funktion auch mit einer unzureichenden Volumenausscheidung verbunden sein kann. Zur Beurteilung des Volumenhaushalts wurde als einfach abzufragendes Kriterium das Vorhandensein von Beinödemen herangezogen. Dabei zeigte sich ein großer Unterschied zwischen der präoperativen Zahl betroffener Patienten und der Prävalenz von Beinödemen in der Nachbeobachtung. Demzufolge litten vor der Operation nur 14 Patienten unter Ödemen, zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 209.

Dieser deutliche Anstieg könnte auf einen Fehler in der Befragung der Patienten in der Nachbeobachtung zurückzuführen oder einer unzureichenden präoperativen Dokumentation der Ödeme geschuldet sein.

Letzteres ist zumindest bei einem Teil der Patienten anzunehmen, welche Zeichen einer rechtskardialen Belastung aufwiesen. Insgesamt war initial bei 181 Patienten eine pulmonale Hypertonie als Nebendiagnose dokumentiert worden.

Eventuell kann es auch in der Nachbeobachtung zu einer Überschätzung der Prävalenz gekommen sein, z.B. bedingt durch ein sekundäres Lymphödem nach Entnahme der V. saphena magna bei ACVB [87]. Von den Patienten, die in der Nachbeobachtung Ödeme angaben, hatten lediglich 13/209 ein K/DOQI-Stadium 4 oder 5 ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) und nur 7/209 mussten aufgrund einer Herzinsuffizienz ins Krankenhaus. 43,7% aller Patienten der Nachbeobachtung nahmen aber Diuretika ein. Eine abschließende Beurteilung des Volumenhaushaltes ist daher auf der Grundlage der Daten dieser Studie nicht möglich.

5.4 Versorgungszustand, Gesundheitszustand und kardiale Leistungsfähigkeit

Der präoperative klinische Zustand der Patienten in dieser Studie wurde, wie im klinischen Alltag üblich, anhand des Karnofsky-Index bestimmt. Postoperativ wurde der Versorgungszustand in sechs Abstufungen aufgeteilt erfragt. Der subjektive Gesundheitszustand wurde von den Patienten auf einer Skala von 1-100 angegeben.

Präoperativ konnten sich alle Patienten überwiegend selbst versorgen, der mittlere Karnofsky-Index lag dabei bei 98,1%. Dies ist dadurch bedingt, dass in der Regel nur Patienten, die ein gewisses Maß an Mobilität und Selbstversorgung aufweisen bzw. eine Chance besteht, dieses durch eine Operation wiederzuerlangen, im Vorhinein überhaupt operiert werden. Zudem könnte dies auch dem eingeschlossenen Patientengut geschuldet sein, da praktisch nur elektive Patienten eingeschlossen werden konnten.

Postoperativ konnten sich 14% dieser Patienten aber nicht mehr komplett selbst versorgen oder lebten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung in einem Pflegeheim.

Den statistischen Berechnungen zufolge kommt eine abnehmende kardiale Leistungsfähigkeit nicht als Ursache der Verschlechterung in Frage, da sich im gleichen Zeitraum die Belastungsdyspnoe, gemessen am NYHA-Stadium, durch den Eingriff um durchschnittlich rund eine Stufe gebessert hat.

Eine geringe Verzerrung könnte dadurch entstanden sein, dass in der Nachbeobachtung kein NYHA-Stadium 0 vergeben wurde, präoperativ hingegen schon. Dies betrifft allerdings nur 39 Patienten, die sich somit eventuell von 0 auf 1 verschlechtert und den Mittelwert leicht vermindert haben könnten.

Die Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit durch einen kardiochirurgischen Eingriff deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien: In einer Untersuchung von Hokkanen et al. mit 12 Jahren Beobachtungsdauer nach einer Bypass-Operation und einem vergleichbaren mittleren Patientenalter, verbesserten 81% der Patienten ihre NYHA-Klasse um mindestens eine Stufe [57]. In einer älteren Bevölkerung >80 Jahren mit einer Beobachtungsdauer von sechs Jahren und einem ähnlichem Operationsspektrum wie in der vorliegenden Studie wurde dieses Ergebnis ebenfalls bestätigt [73]. Auf kürzere Zeit gesehen (mittlere Beobachtungsdauer 15,7 Monate) profitieren ältere Patienten (>80 Jahren) bezüglich der NYHA-Klasse sogar um rund zwei Stufen [88].

Obwohl präoperativ ein sehr hoher durchschnittlicher Karnofsky-Index vorlag und sich die Belastungsdyspnoe während des Beobachtungszeitraums besserte, ergab sich bei der subjektiven Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes ein inhomogenes und teils dem widersprechendes Bild: 44% der Patienten schätzten Ihren Gesundheitszustand als gut oder sehr gut ein (≥ 80 Punkte), 35% als befriedigend (50-79 Punkte) und 4% als schlecht oder sehr schlecht (≤ 20 Punkte).

Um den präoperativen Zustand mit dem postoperativen Gesundheitsempfinden zu vergleichen, wurde die Differenz von präoperativem Karnofsky-Index und postoperativem Gesundheitszustand berechnet. Diese beiden Indices sind formal nicht direkt vergleichbar, zumal der Karnofsky-Index den klinischen Zustand eines Patienten sicherlich objektiver abbildet als die subjektive Einschätzung auf einer Skala von 1-100. Dieser Vergleich erlaubt jedoch zumindest einen Eindruck, ob 2,2 Jahre nach einem kardiochirurgischen Eingriff eine Verschlechterung oder eine Verbesserung des Gesundheitszustandes stattgefunden hat. Abgesehen vom Problem der Vergleichbarkeit dieser Tests wurde die Gegenüberstellung dadurch erschwert, dass nur bei 26,7% der Patienten präoperativ überhaupt ein Karnofsky-Punktwert erhoben worden war. Die Berechnung ergab, dass sich das Befinden im Laufe des Beobachtungszeitraums im Mittel um knapp 14 Prozentpunkte verschlechterte.

In der Literatur wird abhängig vom Alter eine natürliche Verschlechterung des Gesundheitszustands von 1,1 bis 11,1 Punkten und ein Verlust der körperlichen Fitness von 0,9 bis 26,3 Punkten innerhalb von zehn Jahren angegeben, gemessen anhand des SF36-Fragebogens [89].

Damit übersteigt die hier vorgenommene Berechnung an kardiochirurgisch operierten Patienten die natürliche Abnahme deutlich. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass im Patientenkollektiv ein großer Anteil an Hochrisikopatienten und schwer herzkranker Patienten enthalten ist. Zudem kann es in einigen Fällen durch Begleiterkrankungen bedingt zu einer schlechten subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustands gekommen sein.

Weitere Studien beschrieben hingegen, dass sich die Lebensqualität durch einen kardiochirurgischen Eingriff verbessert, wobei diese sich allerdings nur auf Bypass-Operationen beziehen [10,57]. Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien ist zudem schwierig, da in jeder Studie unterschiedliche Methoden zur Messung der Lebensqualität angewendet werden (z.B. SF-36-Fragebogen [90]).

Einen großen Einfluss auf den langfristigen Versorgungszustand nach einer Herz-Operation hat das Patientenalter. Es zeigte sich, dass ältere Patienten langfristig ein signifikant höheres Risiko für einen schlechten postoperativen Versorgungszustand haben ($p < 0,00$; AUC: 0,763). Diese Beobachtung findet sich ähnlich auch in anderen Studien wieder, die bei älteren Patienten ebenfalls eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität nach kardiochirurgischen Eingriffen im Vergleich zu jüngeren Menschen ergaben [57]. Eine Studie von Ferrão et al. zeigte, dass die langfristige Lebensqualität nach einem Aufenthalt auf einer Intensivstation - unabhängig von einer Operation - mit dem Patientenalter abnimmt [91]. Dennoch soll sich die Lebensqualität bei älteren Menschen durch eine kardiochirurgische Operation im Vergleich zum präoperativen Zustand verbessern, wenn auch in einem geringeren Umfang als bei jungen Patienten [73,92]. Diese Aussage ließ sich in der vorliegenden Studie im Hinblick auf die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes oder den Versorgungsstatus nur bedingt nachvollziehen. Im Hinblick auf die Verbesserung der Belastungsdyspnoe anhand des NYHA-Stadiums ergab sich hingegen eine nachvollziehbare Verbesserung innerhalb von 2,2 Jahren postoperativ.

Zusammenfassend kann eine verbesserte Lebensqualität rund zwei Jahre nach einem kardiochirurgischen Eingriff im Vergleich zum Zustand vor der Operation in der vorliegenden Studie nicht grundsätzlich bestätigt werden. Zwar stieg im Durchschnitt die körperliche Leistungsfähigkeit, gleichzeitig nahm das subjektive Wohlbefinden aber ab. Da die Einschätzung des Gesundheitszustandes rein subjektiv durch den Patienten oder einen Angehörigen erfolgte, unterlag dies stark der Persönlichkeit bzw. der Leidensfähigkeit und dem psychischen Wohlbefinden des Einzelnen.

Dennoch scheinen insbesondere ältere Patienten langfristig in geringerem Maße von einer kardiochirurgischen Operation zu profitieren als jüngere Patienten. Daher sollte präoperativ eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, in die neben dem Aspekt der direkten Verbesserung eines kardialen Problems auch der Aspekt des zu erwartenden, längerfristigen Versorgungs- und Gesundheitszustands einfließen sollte.

5.5 Langfristige Prognose durch präoperative Scores?

Der EuroSCORE wurde mit dem Ziel entwickelt, das postoperative Mortalitätsrisiko (30-Tages-Mortalität) nach einem kardiochirurgischen Eingriff abschätzen zu können [50]. In die Risikoberechnung einbezogen werden Eigenschaften des Patienten (z.B. Alter, Geschlecht), der Indikation und Operation (z.B. Klappe, Bypass), der Umstände (Notfall?) sowie relevante Komorbiditäten (z.B. pulmonale Hypertonie, Diabetes mellitus).

In der vorliegenden Studie zeigt sich der Score darüber hinaus als unabhängiger Vorhersageparameter für die längerfristige *all-cause*-Mortalität ($p < 0,00$; AUC: 0,729). Er scheint also nicht nur geeignet zu sein, um die unmittelbar postoperative Mortalität, sondern auch die Mortalität in den auf die Operation folgenden Jahren, abzuschätzen. Diese Berechnung erfolgte anhand des logistischen EuroSCORE II. Dies deckt sich mit dem Ergebnis einer Studie von Habib et al. von 2015, welche die Vorhersage der Mortalität während einer *follow-up*-Zeit von sechs Jahren an Bypass- und Herzklappen-operierten Patienten durch den additiven EuroSCORE untersuchte [93].

Im Hinblick auf eine längerfristige Vorhersage des Versorgungs- oder des subjektiven Gesundheitszustandes zeigt sich der EuroSCORE II trotz der Vielzahl der eingehenden Aspekte in der logistischen Regression als nicht signifikant.

In diesem Bereich ließ sich eine Überlegenheit des im Rahmen der initialen Studie in Homburg entwickelten Homcas-Scores feststellen, obwohl dieser nur auf den vier Parametern Alter, Cystatin C, GGT und proBNP basiert. Dennoch zeigte er sich in der vorliegenden Untersuchung als unabhängiger Prädiktor für den Versorgungszustand 2,2 Jahre nach einem kardiochirurgischen Eingriff ($p < 0,00$; AUC: 0,711). Des Weiteren vermag er auch die längerfristige postoperative Mortalität vorherzusagen, wenngleich seine prädiktorische Wertigkeit nicht ganz an die des EuroSCORE heranreicht ($p = 0,019$; AUC: 0,688). Ein großer Vorteil dieses Scores ist zudem, dass er im klinischen Alltag sehr einfach ohne großen technischen Aufwand anzuwenden ist. Damit scheint er in der langfristigen postoperativen Risikoabschätzung eine mögliche Alternative zum aufwändigeren EuroSCORE II darzustellen.

Interessant ist jedoch, dass Cystatin C als einzelner präoperativer Laborparameter eine bessere prognostische Wertigkeit im Hinblick auf die längerfristige Mortalität besitzt als die beiden untersuchten Scores ($p < 0,00$; AUC: 0,742).

Bislang findet sich in der Literatur kein entsprechender Vergleich zwischen einem isolierten Laborparameter und Scores.

Die Hypothese, dass ein einzelner präoperativer Parameter prognostisch vergleichbar sein soll mit einer Vielzahl von Risiko- und Prognoseparametern, die in einem Score zusammengefasst wurden, erscheint zunächst abwegig. Allerdings konnte gerade dieses Phänomen in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre folgender Gedanke: Der Gesundheitszustand eines Patienten vor einem operativen Eingriff beeinflusst in erheblichem Umfang das Auftreten von Komplikationen oder das postoperative Überleben. Mit dem Alter steigt das OP-Risiko noch. Entsprechend zeigen sehr junge Patienten auch eher gute Organfunktionen, bzw. „normwertige“ Laborwerte. Daher wäre es doch geradezu verwunderlich, wenn einzelne Laborwerte, die eine „systemrelevante“ Organfunktion besonders gut abbilden, nicht auch als Risikofaktor und Prognoseparameter für das Überleben fungieren würden. Entsprechend wären einzelne Parameter tatsächlich in der Lage, eine vergleichbare prognostische Wertigkeit für das längerfristige Outcome zu besitzen wie eine Vielzahl von Parametern, die aber jeder für sich genommen nur bedingt den Gesundheitszustand des Patienten abbilden. Die Rolle der renalen Funktion als Prädiktor und Risikofaktor bei kardiochirurgischen Patienten ist in der Literatur hingegen vielfach beschrieben. Zudem wurde, wie oben ausgeführt, die gute prädiktorische Wertigkeit des Cystatin C in verschiedenen Populationen und für unterschiedliche Endpunkte in vielen Studien bestätigt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der aus 18 Parametern aufgebaute EuroSCORE II und der präoperative Cystatin C-Wert vergleichbar gut ein längerfristiges postoperatives Ereignis vorhersagen. Dies ist etwas verwunderlich, da in den EuroSCORE auch die renale Funktion einfließt. Allerdings wird diese im EuroSCORE auf Basis des Kreatininwertes mittels der Formel nach Cockcroft-Gault bestimmt. Die Bestimmung der Clearance auf diesem Wege liefert weniger präzise Ergebnisse als die Berechnung mittels der MDRD- oder CKD-EPI-Formel auf Basis von Kreatinin oder Cystatin C [46,94].

Vor diesem Hintergrund kann die These aufgestellt werden, dass die renale Funktion ein außergewöhnlich guter Prädiktor für das längerfristige Outcome ist. Allerdings ist die prädiktorische Wertigkeit der berechneten Clearance unterschiedlich, da aufgrund verschiedener Messmethoden und Berechnungsformeln unterschiedliche Ergebnisse auftreten können. Hierauf könnten auch die Unterschiede der prognostischen Wertigkeit von Kreatinin und Cystatin C für verschiedene Endpunkte in dieser Arbeit basieren.

5.6 Limitationen

Die Untersuchung wurde zwar als prospektive interdisziplinäre Beobachtungsstudie durchgeführt, sie ist aber im Hinblick auf die vorliegende Arbeit eine retrospektive Auswertung und nicht multizentrisch. Zudem wurden aufgrund des Ethikvotums keine Notfälle eingeschlossen. Dies schränkt die Übertragbarkeit trotz der recht hohen Zahl der eingeschlossenen Patienten ein.

Wenngleich andere Studien zum längerfristigen Outcome eine ähnlich lange Beobachtungsdauer aufweisen [4,16], kann ca. 2,2 Jahre nach der Operation nur bedingt eine Aussage zu langfristigen Ereignissen gemacht werden. Die absehbare Länge des Zeitraums gewährleistete aber eine recht hohe Anzahl an Teilnehmern der Nachbeobachtung.

Die Durchführung der Befragung zur Nachbeobachtung erfolgte telefonisch, da dies bei der großen Patientenzahl der einfachste und effektivste Weg war, um möglichst viele Patienten in die Nachbeobachtung aufnehmen zu können. Dies stellte auch für die Patienten einen deutlich geringeren Aufwand dar als persönlich in die Klinik zu kommen. Der postalische Weg wurde ausgeschlossen, da die Anzahl der Rückantworten als deutlich geringer eingeschätzt wurde als bei einer telefonischen Befragung, die zudem auch ökonomisch günstiger ist.

Der Umfang des Fragebogens bzw. die Länge des Telefoninterviews wurde möglichst kurz und prägnant gehalten, um den Zeitaufwand der Patienten zu minimieren und somit die Teilnahmebereitschaft zu erhöhen.

Durch einen standardisierten Fragebogen wurde versucht, ein *Interviewer Bias* zu vermeiden. Dennoch kann es möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte oder falsche Einschätzung gekommen sein, zumal auch Angehörige oder Hausärzte befragt wurden. Aufgrund des geringen Anteils befragter Angehöriger (n=87) und Hausärzte (n=28) im Vergleich zu persönlich befragten Patienten (n=618) ist diese Verzerrung aber als gering einzustufen.

Auch ein *Recall Bias*, bedingt durch Unwissenheit bzw. falsche Erinnerung des Patienten selbst (z.B. Kreatininwert), mag in einigen Fällen aufgetreten sein, sollte aber aufgrund der Studiengröße kaum ins Gewicht fallen.

5.7 Ausblick

Die Ergebnisse der initialen Studie helfen bei der Identifikation von Risikopatienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff; die der aktuellen Auswertung können helfen, das längerfristige Outcome präoperativ abzuschätzen. Dies könnte zum einen eine Hilfestellung zur präoperativen Risiko-Nutzen-Abwägung darstellen, zum anderen ist gegebenenfalls eine intensivere Nachsorge bzw. Nachbehandlung der entsprechend als Risikopatienten identifizierten Menschen möglich.

Für die längerfristige Risikoabschätzung scheinen insbesondere Cystatin C und das Alter eine hohe prognostische Aussagekraft zu besitzen. Gemeinsam mit dem präoperativ bestimmten proBNP und GGT bilden sie zudem die Grundlage des Homcas-Scores, der eigentlich zur vereinfachten Abschätzung des perioperativen Risikos für Tod und Komplikationen entwickelt wurde. Bemerkenswerterweise lässt sich auf dieser Basis aber auch das längerfristige Outcome abschätzen.

Ein interessantes Ergebnis dieser Studie ist, dass es einzelne Parameter gibt, die einer Vielzahl von Parametern, zusammengefasst in einem Score, ebenbürtig in der Prognose des längerfristigen Outcomes erscheinen. Insbesondere gilt dies für das Cystatin C. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine sehr präzise Abbildung der tatsächlichen Nierenfunktion durch diesen Parameter sein, welche letztlich Ausdruck des Gesundheitszustandes eines Patienten ist. Dieser Ansatz erscheint vielversprechend, da auf dieser Basis präoperativ mit einem geringen Aufwand eine sehr gute längerfristige Prognose nach einem kardiochirurgischen Eingriff möglich ist.

Insgesamt können die Ergebnisse der vorliegenden Studie nützlich für eine präoperative Einschätzung im Hinblick auf perioperative Komplikationen und den längerfristigen Versorgungs- und Gesundheitszustand sein.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Mangi, A. a., Christison-Lagay, E.R., Torchiana, D.F., Warshaw, A.L. and Berger, D.L. (2005) Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Heart Operation. *Annals of Surgery*, **241**, 895–904.
- [2] Bove, T., Calabrò, M.G., Landoni, G., Aletti, G., Marino, G., Crescenzi, G. et al. (2004) The Incidence and Risk of Acute Renal Failure After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **18**, 442–5.
- [3] Keeley, E.C., Velez, C. a, O'Neill, W.W. and Safian, R.D. (2001) Long-Term Clinical Outcome and Predictors of Major Adverse Cardiac Events After Percutaneous Interventions on Saphenous Vein Grafts. *Journal of the American College of Cardiology*, **38**, 659–65.
- [4] Brown, J.R., Cochran, R.P., MacKenzie, T. a, Furnary, A.P., Kunzelman, K.S., Ross, C.S. et al. (2008) Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. *The Annals of Thoracic Surgery*, **86**, 4–11.
- [5] Loef, B.G., Epema, A.H., Smilde, T.D., Henning, R.H., Ebels, T., Navis, G. et al. (2005) Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, **16**, 195–200.
- [6] McDonald, C.I., Fraser, J.F., Coombes, J.S. and Fung, Y.L. (2014) Oxidative stress during extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **46**, 937–43.
- [7] Kraft, F., Schmidt, C., Van Aken, H. and Zarbock, A. (2015) Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, **29**, 113–23.
- [8] Baehner, T., Boehm, O., Probst, C., Poetzsch, B., Hoeft, A., Baumgarten, G. et al. (2012) Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie. *Der Anaesthetist*, **61**, 846–56.
- [9] Sellke, F.W., DiMaio, J.M., Caplan, L.R., Ferguson, T.B., Gardner, T.J., Hiratzka, L.F. et al. (2005) Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*, **111**, 2858–64.

- [10] Østergaard, B., Holbæk, E., Sørensen, J. and Steinbrüchel, D. (2016) Health-related quality of life after off-pump compared with on-pump coronary bypass grafting among elderly high-risk patients: A randomized trial with eight years of follow-up. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, **15**, 126–33.
- [11] Ascione, R., Reeves, B.C., Taylor, F.C., Seehra, H.K. and Angelini, G.D. (2004) Beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): Quality of life at mid-term follow-up in two randomised controlled trials. *European Heart Journal*, **25**, 765–70.
- [12] Jokinen, J.J., Hippeläinen, M.J., Turpeinen, A.K., Pitkänen, O. and Hartikainen, J.E.K. (2010) Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: A review of randomized controlled trials. *Journal of Cardiac Surgery*, **25**, 309–17.
- [13] Cooper, W. a., O'Brien, S.M., Thourani, V.H., Guyton, R. a., Bridges, C.R., Szczech, L. a. et al. (2006) Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: Results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation*, **113**, 1063–70.
- [14] Nashef, S. a M., Roques, F., Sharples, L.D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A.R. et al. (2012) Euroscore II. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **41**, 734–45.
- [15] Thakar, C. V., Worley, S., Arrigain, S., Yared, J.P. and Paganini, E.P. (2005) Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney International*, **67**, 1112–9.
- [16] Dhanani, J., Mullany, D. V. and Fraser, J.F. (2013) Effect of preoperative renal function on long-term survival after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Elsevier Inc. **146**, 90–5.
- [17] Holzmann, M., Jernberg, T., Szummer, K. and Sartipy, U. (2014) Long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass graft surgery for acute coronary syndromes. *Journal of the American Heart Association*, **3**, e000707, 1–8.
- [18] Thourani, V.H., Keeling, W.B., Sarin, E.L., Guyton, R. a, Kilgo, P.D., Dara, A.B. et al. (2011) Impact of preoperative renal dysfunction on long-term survival for patients undergoing aortic valve replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*, **91**, 1798–807.
- [19] Hillis, G.S., Croal, B.L., Buchan, K.G., El-Shafei, H., Gibson, G., Jeffrey, R.R. et al. (2006) Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: Impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation*, **113**, 1056–62.

- [20] Holzmann, M.J., Hammar, N., Ahnve, S., Nordqvist, T., Pehrsson, K. and Ivert, T. (2007) Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *European Heart Journal*, **28**, 865–71.
- [21] Holzmann, M.J., Gardell, C., Jeppsson, A. and Sartipy, U. (2013) Renal dysfunction and long-term risk of heart failure after coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal*, **166**, 142–9.
- [22] Holzmann, M.J., Ahlbäck, E., Jeppsson, A. and Sartipy, U. (2013) Renal dysfunction and long-term risk of ischemic and hemorrhagic stroke following coronary artery bypass grafting. *International Journal of Cardiology*, **168**, 1137–42.
- [23] Hobson, C.E., Yavas, S., Segal, M.S., Schold, J.D., Tribble, C.G., Layon, a. J. et al. (2009) Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*, **119**, 2444–53.
- [24] Filsoofi, F., Rahmanian, P.B., Castillo, J.G., Chikwe, J., Carpentier, A. and Adams, D.H. (2008) Early and late outcomes of cardiac surgery in patients with moderate to severe preoperative renal dysfunction without dialysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **7**, 90–5.
- [25] Levey, A.S., Perrone, R.D. and Madias, N.E. (1988) Serum creatinine and renal function. *Annual Review of Medicine*, **39**, 465–90.
- [26] Abrahamson, M., Olafsson, I., Palsdottir, A., Ulvsbäck, M., Lundwall, A., Jensson, O. et al. (1990) Structure and expression of the human cystatin C gene. *The Biochemical Journal*, **268**, 287–94.
- [27] Simonsen, O., Grubb, A. and Thysell, H. (1985) The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **45**, 97–101.
- [28] Knight, E.L., Verhave, J.C., Spiegelman, D., Hillege, H.L., De Zeeuw, D., Curhan, G.C. et al. (2004) Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International*, **65**, 1416–21.
- [29] Bökenkamp, A., Domanetzki, M., Zinck, R., Schumann, G., Byrd, D. and Brodehl, J. (1998) Cystatin C - A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height. *Pediatrics*, **101**, 875–81.

- [30] Grubb, A., Björk, J., Nyman, U., Pollak, J., Bengzon, J., Ostner, G. et al. (2011) Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **71**, 145–9.
- [31] Fricker, M., Wiesli, P., Brändle, M., Schwegler, B. and Schmid, C. (2003) Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney International*, **63**, 1944–7.
- [32] Yashiro, M., Kamata, T., Segawa, H., Kadoya, Y., Murakami, T. and Muso, E. (2009) Comparisons of cystatin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, **13**, 598–604.
- [33] Saxena, A.R., Karumanchi, S.A., Fan, S.-L., Horowitz, G.L. and Seely, E.W. (2012) Correlation of Cystatin-C with Glomerular Filtration Rate by Inulin Clearance in Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*, **31**, 22–30.
- [34] Zhang, X., Hou, Y., Niu, Z., Li, W., Meng, X., Zhang, N. et al. (2013) Clinical Significance of Detection of Cathepsin X and Cystatin C in the Sera of Patients with Lung Cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **16**, 411–6.
<http://dx.doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2013.08.04>
- [35] Taglieri, N., Koenig, W. and Kaski, J.C. (2010) Cystatin C and cardiovascular risk. *Annales de Biologie Clinique*, **68**, 517–29.
- [36] Sai, E., Shimada, K., Miyauchi, K., Masaki, Y., Kojima, T., Miyazaki, T. et al. (2016) Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart and Vessels*, **31**, 694–701.
- [37] Shlipak, M.G., Sarnak, M.J., Katz, R., Fried, L.F., Seliger, S.L., Newman, A.B. et al. (2005) Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 2049–60.
- [38] Ix, J.H., Shlipak, M.G., Chertow, G.M. and Whooley, M. a. (2007) Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, **115**, 173–9.
- [39] Menon, V., Shlipak, M.G., Wang, X., Coresh, J., Greene, T., Stevens, L. et al. (2007) Cystatin C as a Risk Factor for Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, **147**, 19–27.

- [40] Windhausen, F., Hirsch, A., Fischer, J., Van Der Zee, P.M., Sanders, G.T., Van Straalen, J.P. et al. (2009) Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased Troponin T. *Clinical Chemistry*, **55**, 1118–25.
- [41] Dharnidharka, V.R., Kwon, C. and Stevens, G. (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **40**, 221–6.
- [42] Inker, L.A., Schmid, C.H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J.H., Feldman, H.I., Greene, T. et al. (2012) Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 20–9.
- [43] Peralta, C.A., Shlipak, M.G., Judd, S., Cushman, M., McClellan, W., Zakai, N.A. et al. (2011) Detection of Chronic Kidney Disease With Creatinine, Cystatin C, and Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Association With Progression to End-Stage Renal Disease and Mortality. *Journal of the American Medical Association*, **305**, 1545–52.
- [44] Peralta, C. a, Katz, R., Sarnak, M.J., Ix, J., Fried, L.F., De Boer, I. et al. (2011) Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 147–55.
- [45] Cockcroft, D.W. and Gault, M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**, 31–41.
- [46] Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N. and Roth, D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of Internal Medicine*, **130**, 461–70.
- [47] Levey, A.S., Stevens, L. a, Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., Feldman, H.I. et al. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, **150**, 604–12.
- [48] National Kidney Foundation. (2002) KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, **39**, 1–266.
- [49] Nashef, S. a M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S. and Salamon, R. (1999) European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **16**, 9–13.

- [50] Roques, F., Nashef, S. a M., Michel, P., Gauducheau, E., Vincentiis, C. De, Baudet, E. et al. (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery : analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **15**, 816–23.
- [51] Roques, F., Michel, P., Goldstone, a. R. and Nashef, S. a M. (2003) Letter to the Editor: The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*, **24**, 1–2.
- [52] Gummert, J.F., Funkat, A., Osswald, B., Beckmann, A., Schiller, W., Krian, A. et al. (2009) EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: Results from the national registry of the german society of thoracic and cardiovascular surgery. *Clinical Research in Cardiology*, **98**, 363–9.
- [53] Domoto, S., Tagusari, O., Nakamura, Y., Takai, H., Seike, Y., Ito, Y. et al. (2014) Preoperative estimated glomerular filtration rate as a significant predictor of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting in Japanese patients. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **62**, 95–102.
- [54] Finegold, J. a., Asaria, P. and Francis, D.P. (2013) Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International Journal of Cardiology*, **168**, 934–45.
- [55] Kip, K.E., Hollabaugh, K., Marroquin, O.C. and Williams, D.O. (2008) The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, **51**, 701–7.
- [56] Hoppe, U.C. and Erdmann, E. (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift Für Kardiologie*, **94**, 488–509.
- [57] Hokkanen, M., Järvinen, O., Huhtala, H. and Tarkka, M.R. (2014) A 12-year follow-up on the changes in health-related quality of life after coronary artery bypass graft surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **45**, 329–34.
- [58] Noyez, L., de Jager, M.J. and Markou, A.L.P. (2011) Quality of life after cardiac surgery: underresearched research. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **13**, 511–5.
- [59] Tarlov, A.R., Ware, J.E., Jr, Greenfield, S., Nelson, E.C., Perrin, E. et al. (1989) The medical outcomes study: An application of methods for monitoring the results of medical care. *Journal of the American Medical Association*, **262**, 925–30.

- [60] Karnofsky, D. and Burchenal, J. (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *CM Macleod (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press*, 191–205.
- [61] Speer, T., Groesdonk, H. V, Zapf, B., Buescher, V., Beyse, M., Duerr, L. et al. (2015) A single preoperative FGF23 measurement is a strong predictor of outcome in patients undergoing elective cardiac surgery: a prospective observational study. *Critical Care*, **19**, 190.
- [62] Guida, P., Mastro, F., Scrascia, G., Whitlock, R. and Paparella, D. (2014) Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: A meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **148**, 3049–57.e1.
- [63] Vainiola, T., Roine, R.P., Suojäranta-Ylinen, R., Vento, A. and Sintonen, H. (2013) Can factors related to mortality be used to predict the follow-up health-related quality of life (HRQoL) in cardiac surgery patients? *Intensive and Critical Care Nursing*, **29**, 337–43.
- [64] Bernardi, M.H., Schmidlin, D., Schiferer, A., Ristl, R., Neugebauer, T., Hiesmayr, M. et al. (2015) Impact of preoperative serum creatinine on short- and long-term mortality after cardiac surgery: a cohort study. *British Journal of Anaesthesia*, **114**, 53–62.
- [65] Dardashti, A., Ederoth, P., Algotsson, L., Brondén, B. and Bjursten, H. (2014) Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 800–7.
- [66] Thourani, V.H., Weintraub, W.S., Guyton, R. a., Jones, E.L., Williams, W.H., Elkabbani, S. et al. (2003) Outcomes and long-term survival for patients undergoing mitral valve repair versus replacement: Effect of age and concomitant coronary artery bypass grafting. *Circulation*, **108**, 298–304.
- [67] Biancari, F., Kangasniemi, O.-P., Aliasim Mahar, M., Rasinaho, E., Satomaa, A., Tiozzo, V. et al. (2009) Changing risk of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **8**, 40–4.
- [68] Poullis, M., Pullan, M., Chalmers, J. and Mediratta, N. (2015) The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **20**, 172–7.
- [69] Shlipak, M.G., Coca, S.G., Wang, Z., Devarajan, P., Koyner, J.L., Patel, U.D. et al. (2011) Presurgical serum cystatin C and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *American Journal of Kidney Diseases*, **58**, 366–73.

- [70] Filsoufi, F., Rahmanian, P.B., Castillo, J.G., Scurlock, C., Legnani, P.E. and Adams, D.H. (2007) Predictors and outcome of gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Annals of Surgery*, **246**, 323–9.
- [71] Statistisches Bundesamt Wiesbaden. (2016) Todesursachen in Deutschland 2014. *Fachserie 12, Reihe 4*, 1–44.
- [72] Beilby, J., Divitini, M.L., Knuiman, M.W., Rossi, E. and Hung, J. (2010) Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population. *Clinical Chemistry*, **56**, 799–804.
- [73] Viana-Tejedor, A., Domínguez, F.J., Moreno Yangüela, M., Moreno, R., López de Sá, E., Mesa, J.M. et al. (2008) Cirugía cardíaca en pacientes octogenarios. Factores predictores de mortalidad y evaluación de la supervivencia y la calidad de vida a largo plazo. *Medicina Clínica (Barcelona)*, **131**, 412–5.
- [74] Chertow, G.M., Lazarus, J.M., Christiansen, C.L., Cook, E.F., Hammermeister, K.E., Grover, F. et al. (1997) Preoperative renal risk stratification. *Circulation*, **95**, 878–84.
- [75] Moguel-Gonzalez, B., Wasung-de-Lay, M., Tella-Vega, P., Riquelme-Mc-Loughlin, C., Villa, A., Madero, M. et al. (2013) Acute kidney injury in cardiac surgery. *Revista de Investigacion Clinica*, **65**, 467–75.
- [76] Urbonaviciene, G., Shi, G.P., Urbonavicius, S., Henneberg, E.W. and Lindholt, J.S. (2011) Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, **216**, 440–5.
- [77] Gao, C., Zhong, L., Gao, Y., Li, X., Zhang, M. and Wei, S. (2011) Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients. *Archives of Cardiovascular Disease*, Elsevier Masson SAS. **104**, 565–71.
- [78] Lassus, J., Harjola, V.P., Sund, R., Siirilä-Waris, K., Melin, J., Peuhkurinen, K. et al. (2007) Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *European Heart Journal*, **28**, 1841–7.
- [79] Coresh, J., Turin, T.C., Matsushita, K., Sang, Y., Ballew, S.H., Appel, L.J. et al. (2014) Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. *Journal of the American Medical Association*, **311**, 2518–31.
- [80] Cohen, E., Nardi, Y., Krause, I., Goldberg, E., Milo, G., Garty, M. et al. (2014) A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *Journal of Nephrology*, **27**, 635–41.

- [81] Gajdos, C., Hawn, M.T., Kile, D., Robinson, T.N. and Henderson, W.G. (2013) Risk of major nonemergent inpatient general surgical procedures in patients on long-term dialysis. *JAMA Surgery*, **148**, 137–43.
- [82] Lim, C.C., Tan, C.S., Chia, C.M.L., Tan, A.K., Choo, J.C.J., Kaushik, M. et al. (2015) Long-Term Risk of Progressive Chronic Kidney Disease in Patients with Severe Acute Kidney Injury Requiring Dialysis after Coronary Artery Bypass Surgery. *CardioRenal Medicine*, **5**, 157–63.
- [83] Spahillari, A., Parikh, C.R., Sint, K., Koyner, J.L., Patel, U.D., Edelstein, C.L. et al. (2012) Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, **60**, 922–9.
- [84] Schiff, H., Lang, S.M. and Fischer, R. (2012) Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: A 10-year prospective cohort study. *Clinical Kidney Journal*, **5**, 297–302.
- [85] Coca, S.G., Singanamala, S. and Parikh, C.R. (2012) Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International*, **81**, 442–8.
- [86] Ishani, A., Nelson, D., Clothier, B., Schult, T., Nugent, S., Greer, N. et al. (2011) The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Archives of Internal Medicine*, **171**, 226–33.
- [87] Alizadeh-Ghavidel, A., Ramezannejad, P., Mirmesdagh, Y. and Sadeghpour-Tabae, A. (2014) Prevention of Edema After Coronary Artery Bypass Graft Surgery by Compression Stockings. *Research in Cardiovascular Medicine*, **3**, e17463, 1–5.
- [88] Fruitman, D.S., MacDougall, C.E. and Ross, D.B. (1999) Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, **68**, 2129–35.
- [89] Hopman, W.M., Berger, C., Joseph, L., Zhou, W., Prior, J.C., Towheed, T. et al. (2014) Prospectively measured 10-year changes in health-related quality of life and comparison with cross-sectional estimates in a population-based cohort of adult women and men. *Quality of Life Research*, **23**, 2707–21.
- [90] Oeyen, S.G., Vandijck, D.M., Benoit, D.D., Annemans, L. and Decruyenaere, J.M. (2010) Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, **38**, 2386–400.

- [91] Ferrão, C., Quintaneiro, C., Camila, C., Aragão, I. and Cardoso, T. (2015) Evaluation of long-term outcomes of very old patients admitted to intensive care: Survival, functional status, quality of life, and quality-adjusted life-years. *Journal of Critical Care*, Elsevier Inc. **30**, 1150.e7–1150.e11.
- [92] Huber, C.H., Goeber, V., Berdat, P., Carrel, T. and Eckstein, F. (2007) Benefits of cardiac surgery in octogenarians - a postoperative quality of life assessment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **31**, 1099–105.
- [93] Habib, A.M., Dhanji, A.R., Mansour, S.A., Wood, A. and Awad, W.I. (2015) The EuroSCORE: A neglected measure of medium-term survival following cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **21**, 427–34.
- [94] Sterner, G., Björk, J., Carlson, J., Grubb, A. and Nyman, U. (2009) Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, **43**, 242–9.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: GFR-Berechnung nach CKD-EPI.....	6
Tabelle 2: Einteilung der K/DOQI-Stadien der Niereninsuffizienz.....	7
Tabelle 3: Berechnung des Homburg <i>Cardiac surgery</i> Scores.....	8
Tabelle 4: Klassifizierung der NYHA-Stadien	9
Tabelle 5: Einteilung Karnofsky-Index	10
Tabelle 6: Fragebogen Komplex A	16
Tabelle 7: Fragebogen Komplex B	17
Tabelle 8: Fragebogen Komplex C	19
Tabelle 9: Demographische Daten und Nachbeobachtungszeitraum.....	23
Tabelle 10: Komorbiditäten	25
Tabelle 11: Operationsart und intraoperative Parameter.....	26
Tabelle 12: Präoperative Laborparameter.....	27
Tabelle 13: Präoperative Risikoabschätzung mittels EuroSCORE II	28
Tabelle 14: Endpunkte der initialen Studie.....	29
Tabelle 15: Einfluss von Kreatinin, Cystatin C und eGFR auf die initialen Endpunkte.....	30
Tabelle 16: Einfluss von Cystatin C und Kreatinin auf die initialen Endpunkte	31
Tabelle 17: Vergleich der Daten der überlebenden und der verstorbenen Patienten.....	35
Tabelle 18: Entwicklung der renalen Funktion.....	37
Tabelle 19: Nierenfunktionsparameter	37
Tabelle 20: Signifikanzwerte für einen GFR-Abfall >20 ml/min im Beobachtungszeitraum..	38
Tabelle 21: Vergleich der GFR-Veränderung bei Patienten mit bzw. ohne akutem Nierenversagen.....	39
Tabelle 22: Endpunkte der Nachbeobachtung	40
Tabelle 23: Gesundheits- und Versorgungszustand	42
Tabelle 24: Signifikanzwerte für den Endpunkt Tod	46
Tabelle 25: Signifikanzwerte für den langfristigen postoperativen Versorgungszustand	48
Tabelle 26: Signifikanzwerte für den langfristigen postoperativen subjektiven Gesundheitszustand	50
Tabelle 27: Signifikanzwerte für die weiteren Endpunkte	51
Tabelle 28: Zwischenbilanz: Signifikante Parameter und zugehörige Endpunkte	54
Tabelle 29: Prädiktive Wertigkeit des EuroScore II und des Homcas-Score	56

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm; initial in die Studie eingeschlossene Patientenanzahl nach den Einschlusskriterien	21
Abbildung 2: Ausschlussgründe	22
Abbildung 3: Interviewpartner bzw. Datenquelle	23
Abbildung 4: Flussdiagramm; In Nachbeobachtung eingeschlossene Patientenpopulation nach Abzug der aus verschiedenen Gründen ausgeschiedenen Patienten	24
Abbildung 5: Retentionsparameter präoperativ	27
Abbildung 6: ROC-Kurve Akutes Nierenversagen.....	31
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Todesursachen.....	34
Abbildung 8: Streudiagramm zum Zusammenhang präoperative GFR und GFR in der Nachbeobachtung	38
Abbildung 9: Verteilung der K/DOQI-Stadien präoperativ und in der Nachbeobachtung	39
Abbildung 10: Gesundheitszustand.....	41
Abbildung 11: Karnofsky-Index präoperativ.....	42
Abbildung 12: Vergleich Karnofsky-Index und Gesundheitszustand in der Nachbeobachtung	43
Abbildung 13: NYHA-Stadium	44
Abbildung 14: ROC-Kurve Cystatin C und Tod.....	59
Abbildung 15: ROC-Kurve proBNP und Krankenhausaufenthalt aus anderen Gründen	59

9 Publikation

“A single preoperative FGF-23 measurement is a strong predictor of outcome in patients undergoing elective cardiac surgery: a prospective observational study”

(Critical Care, 19, 1-10) 2015

H.V. Groesdonk, T. Speer, B. Zapf, V. Büscher, M. Beyse, L. Dürr, S. Gewert, P. Krauß, A. Poppleton, D. Fliser, H.J. Schäfers, M. Klingele (2015)